

Ficha Catalográfica

Souza, Nivaldo de

Prevenção da síndrome de abstinência associada à interrupção da infusão de fentanil e midazolam em unidades de cuidados intensivos pediátricos. /Nivaldo de Souza -- São Paulo, 2006.
xvi, 74f.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Ciências.

Título em inglês: Prevention of withdrawal syndrome associated to discontinuation of fentanyl and midazolan infusion in a pediatric intensive care unit.

1. Síndrome de Abstinência a Substâncias. 2. Fentanila. 3. Midazolam. 4. Analgesia. 5. Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica.

NIVALDO DE SOUZA

**PREVENÇÃO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ASSOCIADA À
INTERRUPÇÃO DA INFUSÃO DE FENTANIL E MIDAZOLAM EM
UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS.**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.

SÃO PAULO

2006

NIVALDO DE SOUZA

**PREVENÇÃO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ASSOCIADA À
INTERRUPÇÃO DA INFUSÃO DE FENTANIL E MIDAZOLAM EM
UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS.**

Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientador: *Prof. Dr. Werther Brunow de Carvalho*

Co-orientador: *Prof. Dr. Paulo Cesar Koch Nogueira*

SÃO PAULO

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Chefe do Departamento: Profa. Dra. Rosana Puccini

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Mauro Batista de Moraes

NIVALDO DE SOUZA

**PREVENÇÃO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ASSOCIADA À
INTERRUPÇÃO DA INFUSÃO DE FENTANIL E MIDAZOLAM EM
UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS.**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Werther Brunow de Carvalho

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Benjamin Israel Kopelman

Prof. Dra. Anelise Del Vecchio Gessullo

Prof. Dr. David Ferez

Prof. Dr. Otávio Augusto Guglielmi Branchini

Prof. Dr. Eduardo Juan Troster

Prof. Dra. Maria de Jesus de Castro Harada

A minha querida **Mônica**,

Pelo carinho, amor e compreensão.

Pela felicidade que me proporciona e pelas muitas alegrias e conquistas que ainda viveremos juntos.

A meus filhos **Renata e João Pedro**,

Minhas fontes inesgotáveis de alegria e energia para continuar sempre...

Nada mais lindo que seus sorrisos inocentes.

A meus pais **Antonio e Aparecida**,

Minha gratidão eterna, a essas pessoas especiais que sempre com muito amor e dedicação, souberam transmitir a seus filhos os princípios fundamentais da vida.

A meu irmão **Marcos**,

Pela amizade e estímulo que representa como Médico competente e dedicado.

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Doutor Werther Brunow de Carvalho**, Livre Docente da Disciplina de Especialidades Pediátricas do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela orientação desta tese. Bom amigo, cujo caráter profissional, dedicação e competência, é para nós mais que um estímulo, mas uma meta a ser conquistada;

Ao **Professor Doutor Paulo Cesar Koch Nogueira**, Professor-afiliado da Disciplina de Especialidades Pediátricas do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela co-orientação desta tese, pela amizade, profissionalismo, competência na realização deste trabalho;

Ao **Doutor Luís Pereira Justo**, Médico Psiquiatra da Unidade de Dependência de Drogas da Disciplina de Sociologia do Abuso de Drogas do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela competente revisão da introdução desta tese;

Aos **Médicos** do corpo clínico da Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, grandes amigos e excelentes profissionais;

Aos **Residentes e Estagiários** da Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pelo auxílio prestado ao longo dos anos na elaboração desta tese;

Às **Profissionais do Corpo de Enfermagem** da Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital São Paulo, nosso reconhecimento e agradecimento pelo esforço, amor, dedicação e altíssimo nível no atendimento de nossas crianças.

A todos os **Funcionários** da Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital São Paulo, pelo trabalho, muitas vezes, não reconhecido, mas, imprescindível em nosso cotidiano;

Ao colega **Doutor Marcelo Cunio Machado Fonseca**, pela colaboração na revisão de língua inglesa.

A minha grande amiga **Doutora Ketty Lamenza Maciel**, não apenas por ter me proporcionado as condições, para que este trabalho fosse realizado, mas, sobretudo, pela sua amizade.

A nutricionista **Juliana Maldonado**, pelo auxílio na coleta dos dados durante a realização deste trabalho.

A minha secretária **Luciana Aparecida Duarte**, pelo indispensável auxílio na realização deste trabalho e pela dedicação, paciência e tolerância.

A **Valéria da Hora Acquilino**, pelo competente trabalho de editoração gráfica.

A **Professora Ivone Borelli**, pelo indispensável e competente auxílio na revisão de língua portuguesa.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	v
AGRADECIMENTOS	vi
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE QUADROS	xiv
RESUMO	xv
1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Psicofarmacologia da tolerância, dependência e abstinência de drogas	04
1.2 Síndrome de abstinência em crianças	10
1.2.1 Quadro clínico e diagnóstico	11
1.2.2 Prevenção e tratamento	14
1.2.3 Prognóstico	18
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivos primários	21
2.2 Objetivo secundário	21
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
3.1 Caracterização da Unidade	23
3.2 Tipo do estudo	24
3.3 Casuística	24
3.3.1 Grupo histórico ou grupo sem protocolo	24
3.3.2 Grupo com protocolo	25
3.4 Métodos	25
3.4.1 Coleta de dados	25
3.4.2 Retirada gradual das drogas	26
3.4.2.1 Opióides	26

3.4.2.1.1	Infusão contínua de morfina ou fentanil menor que 7 dias	27
3.4.2.1.2	Infusão contínua de morfina ou fentanil por período maior ou igual a 7dias	27
3.4.2.1.3.	Retirada do fentanil e administração e retirada da metadona	29
3.4.2.2	Benzodiazepínicos	30
3.4.2.2.1	Retirada gradual do benzodiazepínico sem a utilização do lorazepam	30
3.4.2.2.2	Retirada gradual de midazolam com utilização de lorazepam	30
3.4.3	Eligibilidade para participação	31
3.4.4	Aspectos administrativos	31
3.4.5	Análise estatística	31
4	RESULTADOS	34
4.1	Distribuição dos pacientes em grupos	35
4.2	Distribuição no grupo CP quanto ao diagnóstico de internação dos pacientes na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos	36
4.3	Comparação entre os grupos SP e CP	36
4.4	Comparação entre os grupos CPII A e CPII B	39
4.5	Identificação de possíveis fatores de risco para a ocorrência de síndrome de abstinência, durante a retirada de fentanil e midazolam	41
5	DISCUSSÃO	44
5.1.	Análise crítica em relação ao estudo	53
5.2.	Considerações finais	53
6	CONCLUSÃO	54
7	ANEXOS	56

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
---	-----------

ABSTRACT

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição no Grupo CP quanto ao diagnóstico de internação dos pacientes na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos .	36
Tabela 2 - Comparações dos Grupos SP e CP quanto a sexo, peso e idade	37
Tabela 3 - Comparação entre os Grupos SP (n = 36) e CP (n = 76) quanto a dose total, dose total em mcg/kg, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de fentanil	37
Tabela 4 - Comparação entre os Grupos SP e CP quanto à dose total, dose total em mg/kg, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de Midazolam	38
Tabela 5 - Comparação entre os Grupos SP e CP quanto à frequência de abstinência	38
Tabela 6 - Comparação entre os Grupos CPII A e CPII B quanto a sexo, peso idade e peso/idade	39
Tabela 7 - Comparação entre os Grupos CP II A e CP II B quanto à dose total, dose total em mcg/kg, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de fentanil	40
Tabela 8 - Comparação entre os Grupos CP II A e CP II B quanto à dose total, dose total mg/kg, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de Midazolam	40
Tabela 9 - Comparação entre os Grupos CP II A e CP II B quanto à frequência de síndrome de abstinência	41
Tabela 10 - Comparação entre os pacientes que apresentaram abstinência (10) e os que não apresentaram (66) no grupo CP quanto a sexo, peso, idade e peso/idade	42

Tabela 11 - Comparação entre os pacientes que apresentaram abstinência (10) e os que não apresentaram (66) no grupo CP quanto a dose total, dose total por quilograma, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de fentanil 42

Tabela 12 - Comparação entre os pacientes que apresentaram abstinência (10) e os que não apresentaram (66) no grupo CP quanto a dose total, dose total por quilograma, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de midazolam 43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curva logarítmica de concentração x efeito	06
Figura 2 - Desenho do estudo	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Escore de Finnegan	13
-------------------------------------	----

RESUMO

Ainda não existe consenso, quanto à melhor estratégia para retirada gradual de opiáceos e benzodiazepínicos em crianças. O assunto continua motivo de controvérsia na literatura médica. Objetivos: 1. Analisar o impacto, na frequência de síndrome de abstinência, após a implantação de um protocolo, para retirada de fentanil e midazolam, em uma unidade de cuidados intensivos pediátricos; 2. Comparar duas doses distintas de metadona, utilizadas na prevenção da síndrome de abstinência, durante a retirada do fentanil; 3. Identificar possíveis fatores de risco, para a ocorrência da síndrome de abstinência nesses pacientes. Casuística e Métodos: Foi feita a comparação entre dois grupos de pacientes, de até dois anos de idade, internados na unidade de cuidados intensivos pediátricos, nos quais foram administrados fentanil e midazolam contínuo por mais de 24 horas. Em um grupo de 36 crianças, a retirada dos medicamentos foi feita sem o uso de um protocolo (grupo SP), no outro grupo de 76 crianças, retirou-se o fentanil e o midazolam, utilizando-se um protocolo específico (grupo CP). No grupo de 76 crianças, 50 usaram fentanil e midazolam por mais de sete dias. Estes pacientes foram subdivididos em dois grupos, de forma aleatória, por meio de sorteio, a fim de comparar duas doses iniciais de metadona. As doses foram calculadas, empregando-se dois fatores de conversão distintos (3,3 e 1), que multiplicados pela dose diária de fentanil, indicaram a dose diária inicial de metadona. Resultados: Nos pacientes em que a retirada de fentanil e midazolam ocorreu com o uso de um protocolo, encontrou-se 13,6% de abstinência ao passo que no outro grupo 50% ($p < 0,001$). No grupo SP, as doses dos medicamentos e o tempo de utilização foram significativamente menores. Quanto à comparação dos grupos que usaram duas doses distintas de metadona, na retirada do fentanil, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles. No grupo CP (76 pacientes), a dose total, a dose diária, a velocidade de infusão dos medicamentos e o tempo de utilização foram significativamente maiores

nos pacientes que apresentaram a síndrome de abstinência, quando comparados com aqueles que não a apresentaram. Com o uso de um protocolo, a dose total e o tempo de utilização, apesar de também serem fatores importantes no desenvolvimento da síndrome de abstinência, mostraram-se com menor risco que nos pacientes que não empregaram um protocolo, isto também ocorreu com relação aos dados encontrados na literatura. Conclusão: A utilização de um protocolo na retirada do fentanil e midazolam, nos pacientes internados em unidade de cuidados intensivos pediátricos, diminui a frequência de síndrome de abstinência, mesmo com as doses e tempo de utilização maiores desses medicamentos. O uso de doses maiores de metadona na retirada de fentanil não mostrou diferença estatisticamente significativa quanto à frequência da síndrome de abstinência, quando comparada com doses menores. O tratamento profilático da síndrome de abstinência é fundamental em todos os pacientes que recebem opiáceos e benzodiazepínicos, em infusão contínua por tempo prolongado, em unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Unitermos: Síndrome de abstinência à substâncias. Fentanila. Midazolam. Analgesia. Unidades de terapia intensiva pediátrica.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O controle adequado da dor e agitação psicomotora, em unidades de cuidados intensivos pediátricos, é de extrema importância no bom tratamento dos pacientes. Além de se constituir em uma questão humanitária, guarda uma relação direta com a morbidade e mortalidade. Anand et al, (1990; 1992) demonstraram que, o nível de analgesia no intra e pós-operatório, pode ter um impacto na morbidade no pós-operatório e, também, na mortalidade.

Em nosso meio, as drogas utilizadas com maior frequência para sedação e analgesia são fentanil e midazolam. Em pediatria, o midazolam é o benzodiazepínico mais empregado não apenas para crianças internadas em unidades de terapia intensiva, mas também como pré-medicação no pré-operatório, como mostra um estudo realizado por Haas et al, (1998) na Alemanha.

Durante o período de 1990 a 1996, nos Estados Unidos da América, houve um aumento de 59% do uso médico da morfina e 1168% no emprego de fentanil, entretanto, observou-se uma queda de 35% do uso de meperidina (Joranson et al, 2000). Entre os anos de 1997 a 2002, percebeu-se a continuidade do aumento do uso médico do fentanil e queda na utilização de meperidina (Gilson et al, 2004).

Em geral, essas drogas são administradas concomitantemente de forma contínua e têm se mostrado bastante eficientes na promoção de sedação e analgesia nos pacientes. O uso contínuo desses medicamentos, pode trazer consequências importantes como: tolerância, dependência física e síndrome de abstinência na sua retirada. Muitas vezes, estas condições podem aumentar o tempo de internação e a morbidade e mortalidade desses pacientes.

A tolerância é descrita como a necessidade de aumento progressivo da dose da droga ao longo do tempo de sua utilização, para obtenção de um mesmo efeito (Newman, 1983; Collet, 1996), ou a não obtenção dos efeitos

antes conseguidos com uma determinada dose, ou ainda, o aparecimento de sinais ou sintomas de abstinência em dose na qual isso não ocorria anteriormente.

A dependência é uma condição complexa que envolve componentes biológicos, psicológicos e sociais e implica em comportamento de busca e uso de uma substância que passa a ser preponderante no funcionamento biopsicosocial de uma pessoa, fazendo com que esta perca o domínio sobre o consumo. Ela existe e pode ser constatada mesmo que não haja interrupção de uso ou administração de antagonistas.

A síndrome de abstinência é o conjunto de sinais e sintomas decorrentes da retirada ou diminuição abrupta da substância que o indivíduo está dependente.

A dependência e a síndrome de abstinência em neonatos e crianças foram primeiramente estudadas na década de setenta do século passado, em filhos de mães dependentes de drogas (Finnegan et al, 1975; Finnegan et al, 1985; Kahn et al, 1969). Apesar das diferenças de população, estes estudos trazem informações importantes que são usadas atualmente nos pacientes internados em unidades de cuidados intensivos pediátricos. Estes estudos propuseram vários tratamentos farmacológicos e sistemas de escores que podem ser utilizados para diagnosticar, medir a severidade da síndrome de abstinência, a evolução e a eficácia do tratamento.

Arnold et al, (1990), foram os primeiros a reconhecer os problemas de dependência e abstinência após administração prolongada de opióides, em crianças de unidades de cuidados intensivos pediátricos, em um estudo retrospectivo com 37 neonatos, que necessitaram de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Os autores identificaram sinais e sintomas de síndrome de abstinência neonatal e fatores de risco para esta ocorrência. Este estudo é particularmente importante, por ser um dos primeiros a mostrar que a síndrome de abstinência pode ocorrer, após o uso prolongado de agentes sedativos e analgésicos nesse tipo de população. Os

autores encontraram uma incidência alta e descrevem ainda a ocorrência de tolerância.

Vários estudos foram realizados baseados nesses primeiros relatos que são de grande valia para nós, na medida que mostram a alta incidência da síndrome de abstinência em crianças internadas nas unidades de cuidados intensivos, bem como os fatores de risco para sua ocorrência e propostas para tratamento preventivo.

Este nosso estudo é, particularmente, importante porque a síndrome de abstinência apresenta uma relação direta com o aumento do tempo de internação e conseqüentemente com risco de infecção hospitalar, mortalidade, e custos hospitalares.

1.1 Psicofarmacologia da Tolerância, Dependência e Abstinência de Drogas

O entendimento das causas de dependência de drogas vem aumentando a ponto de evoluir de uma visão moralista vigente nos séculos passados, segundo a qual alguém se tornava dependente por falta de caráter para um modelo de doença. A dependência deixa de ser encarada como uma falta de moral e passa a ser analisada de acordo com o modelo médico. Desta forma, torna-se importante entender sua etiologia e para isso a complexa interação da droga com o organismo.

A pesquisa sobre a etiologia da dependência de drogas psicoativas é complexa, de caráter multidisciplinar, que envolve fatores psicológicos, sociais, culturais e biológicos.

Do ponto de vista neurobiológico, muitos estudos têm mostrado a influência genética, como determinante no desenvolvimento de dependência de drogas. Haveria implicação da herança de fatores fisiológicos, associados com o funcionamento do sistema nervoso central, no aumento da

vulnerabilidade para o alcoolismo e dependência de outras drogas (Formigoni, 2001).

A teoria do reforço também é um dos fatores envolvidos na dependência. Segundo esta teoria, muitos comportamentos cronificam-se ao serem reforçados positiva ou negativamente (Everitt, Robbins, 2005).

Considera-se que uma droga age como reforço positivo, quando ela provoca uma sensação prazerosa, como a euforia da cocaína ou a ingestão de baixas doses de álcool. Pode ser considerada como um reforço negativo quando alivia uma sensação desagradável, como, por exemplo, quando um dependente grave de álcool ingere pela manhã uma dose de álcool para aliviar os sintomas da abstinência. Assim, uma mesma droga, dependendo do contexto, pode agir como reforçador positivo ou negativo (Formigoni, 2001).

A transmissão das informações entre os neurônios ocorre pela liberação dos neurotransmissores, sendo alguns dos mais conhecidos as catecolaminas dopamina e noradrenalina, a monoamina serotonina; os aminoácidos inibitórios (como GABA e glicina) e excitatórios, como o glutamato; e o sistema opióide.

A dopamina é o principal neurotransmissor das vias cerebrais mesolímbica e mesocortical, cuja ativação tem sido associada à sensação de prazer. Quando a liberação de dopamina é aumentada por meio de vários mecanismos, o prazer é sentido. Isto reforça o uso da droga, podendo levar a dependência.

Ao se administrar álcool em ratos durante 40 dias, não se observou alteração no nível de dopamina no striatum dos ratos, entretanto quando a droga foi interrompida, induziu à abstinência, percebeu-se uma queda importante dos níveis de dopamina que mostrou aumento significativo após a administração de midazolam (Gil et al, 1992).

Três sistemas cerebrais estariam envolvidos nas propriedades reforçadoras das drogas: o dopaminérgico, o opióide e o gabaérgico.

As drogas que atuam como reforço negativo podem aliviar sensações desagradáveis, como os sintomas da síndrome de abstinência causada pela ausência de uma droga, após um período de emprego prolongado. Aliviam também sensações desagradáveis, como angústia e dor, que podem existir independente da exposição à droga (dependência).

Não há um mecanismo comum para as vias de reforço negativo, como ocorre com as de reforço positivo. De modo geral, as síndromes de abstinência provocadas pela retirada abrupta de drogas depressoras do sistema nervoso central, como álcool, opiáceos e barbitúricos são mais graves que as observadas na retirada de psicoestimulantes.

A tolerância é a necessidade de aumento progressivo da dose de uma droga ao longo do tempo de sua utilização, para obtenção de um mesmo efeito (Newman, 1983; Anand, 1994; Collet, 1998). É definida também como o desvio para a direita da curva dose-efeito de uma determinada droga (**Figura 1**).

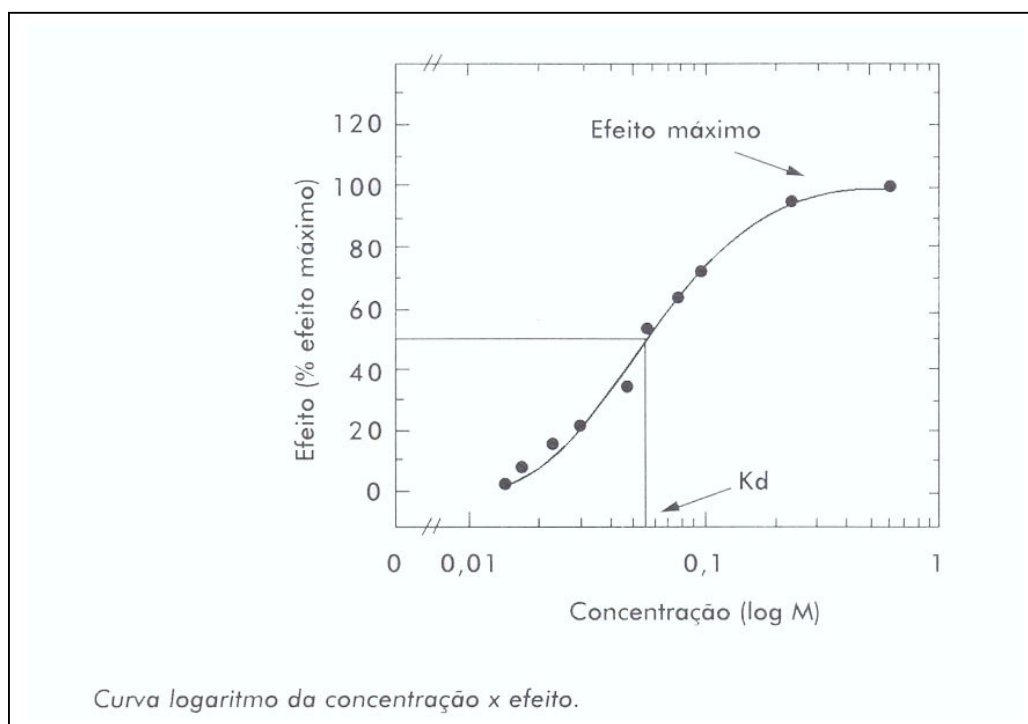


Figura 1 – Curva logarítmica da concentração x efeito
Fonte: Guimarães SF, 2005

Há vários tipos de tolerância crônica classificadas conforme o mecanismo (Graeff, 2005):

1. A tolerância farmacocinética é decorrente do aumento da velocidade de metabolização da droga, este tipo é importante nos casos de dependência múltipla, pois as enzimas metabolizadoras podem estar envolvidas com mais de uma droga.
2. A tolerância farmacodinâmica envolve processos neurais adaptativos, ocorre quando a exposição continuada a uma droga pode diminuir o número e a sensibilidade dos receptores sobre os quais ela atua como agonista. Apesar da concentração plasmática constante, há uma diminuição de seu efeito sedativo ou analgésico.

A tolerância farmacodinâmica ocorre com muita frequência com os opióides e alguns estudos têm sugerido, que o tempo de ocupação do receptor pelo medicamento é um fator importante no desenvolvimento de tolerância, dependência e abstinência.

3. A tolerância comportamental é peculiar aos psicofármacos, não envolve mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos, mas, sim aprendizado, particularmente, de natureza pavloviana. Neste caso, a resposta aprendida seria desencadeada pelos estímulos ambientais (estímulo condicionado) associado ao uso da droga (estímulo incondicionado). Com a repetição das administrações realizadas no mesmo ambiente, este passa a desencadear respostas compensatórias do organismo, que têm sentido oposto aos efeitos da droga. Há, assim, aparente diminuição do efeito farmacológico (Guimarães, 2005).

Um tipo de tolerância não exclui o outro, podendo haver interações entre eles. Assim, a tolerância farmacocinética pode-se somar à comportamental, levando a administração mais freqüente e em maior quantidade de uma droga. A presença mais prolongada de concentrações altas, por sua vez propicia o desenvolvimento das adaptações neurais que geram a tolerância farmacodinâmica.

A tolerância farmacodinâmica é a que está diretamente envolvida com o surgimento dos sinais e sintomas observados na síndrome de abstinência, uma vez que envolve processos neurais opostos. Por este motivo muitas das manifestações da retirada, são opostas aos efeitos da droga. Assim no caso dos opióides, há o surgimento de dor, fenômenos neurovegetativos, como piloereção, cólicas, diarreias, entretanto com os sedativos hipnóticos, surge agitação psicomotora, ansiedade, insônia e convulsões. Existem sinais que não se relacionam claramente com os efeitos de cada classe de drogas, como a hipersensibilidade a estímulos sensoriais com os benzodiazepínicos. Por outro lado, há elementos em comum para diferentes tipos de drogas, como sensações subjetivas de ansiedade, disforia e depressão do humor.

Com o desenvolvimento da tolerância, há necessidade, de um aumento progressivo das doses do fármaco e com o emprego por tempo prolongado ocorre uma adaptação do organismo a esta situação. Desta forma, a interrupção ou diminuição súbita da dose pode causar a síndrome de abstinência.

Os benzodiazepínicos, quando utilizados por tempo prolongado, promovem mudanças adaptativas nos receptores GABA-A, levando a sua dessensibilização e necessitando cada vez mais de doses maiores para um mesmo efeito (tolerância). Assim, os receptores dessensibilizados pioram o impacto da interrupção do benzodiazepínico, porque o cérebro acostumado com grandes quantidades da droga nos seus receptores é subitamente privado, experimentando, desse modo, o reverso da intoxicação. O paciente passa a apresentar disforia e depressão, ansiedade e agitação em vez de tranquilidade e ausência de ansiedade, insônia em lugar de sedação e sono, tensão muscular no lugar de relaxamento e até convulsões se opondo aos efeitos anticonvulsivantes (Stahl, 2002).

Os receptores benzodiazepínicos estão ligados à uma família de peptídeos endógenos, chamados de endozepinas que têm efeitos similares aos benzodiazepínicos (Kolmer et al, 1995). A expressão inibitória desses ligantes pode ter um efeito relevante para o desenvolvimento da

dependência, não só das drogas comumente utilizadas por tempo prolongado em crianças internadas em unidades de cuidados intensivos, como os benzodiazepínicos, e opióides, mas também do álcool (Ohkuma et al, 2001).

Estas ações continuam até que os receptores readaptem-se à sensibilidade que apresentavam antes do uso excessivo, ou o benzodiazepínico seja substituído ou reintroduzido e retirado lentamente, de modo que os receptores tenham tempo de se readaptar e os sintomas de abstinência possam ser evitados. No caso da utilização de midazolam em crianças, a possibilidade mais aceita é a diminuição progressiva das doses ou a substituição por lorazepam quando se utiliza por tempo mais prolongado (Kyriakopoulos et al, 1978).

Quando, os opióides são administrados cronicamente, causam rapidamente tolerância e dependência. Um estudo realizado com crianças internadas em unidade de cuidados intensivo pediátrico, para determinar o grau de tolerância a opióides, mostrou um aumento significativo da dose do medicamento para manter sedação adequada. A infusão do opióide foi aumentada em 80% por semana nas primeiras três semanas de uso. Não houve diferença na taxa de aumento do opióide com relação à idade dos pacientes, tipo de pós-operatório, modo de ventilação e presença ou não de agentes paralizantes (Joshi et al, 2003).

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de tolerância e dependência não estão completamente esclarecidos, mas distingue-se teoricamente dois níveis de análise: nível molecular e celular e nível de sistemas neurais. No caso dos opióides, o receptor mu é o principal responsável pelos efeitos reforçadores da droga, bem como pelos sinais de retirada. Em nível de sistemas neurais, há a teoria dos processos opoentes entre os sistemas, e o mais conhecido refere-se aos sinais fisiológicos da dependência de opióides, que envolvem estruturas do tronco cerebral, como o lócus coeruleus e a matéria cinzenta periaquedutal que se oporia ao sistema de recompensa (Graeff, 2005).

1.2 Síndrome de abstinência em crianças

Na criança, a síndrome de abstinência ocorre na quase totalidade das vezes de forma iatrogênica, em razão da necessidade da administração de sedativos e analgésicos por tempo prolongado sendo mais comum que em adultos (Tobias, 1996). A farmacodinâmica e farmacocinética das drogas, a distribuição e ligação com receptores e outros fatores sofrem variação com a idade. Mesmo o clearance dos opióides é maior na criança do que no adulto e, assim, a dose desta droga, será proporcionalmente maior.

A incidência da síndrome de abstinência, após a interrupção de fentanil e midazolam, é bastante alta, variando de 40% a 60%, sobretudo, quando não se realiza nenhum tratamento preventivo na retirada dessas drogas.

French; Nocera, (1994), estudando 12 crianças de até dois anos de idade, que haviam recebido fentanil contínuo por mais de 24 horas, observaram sinais e sintomas de abstinência em 50% delas. Katz et al, em 1994, em um estudo prospectivo com 33 crianças de até 22 meses, que fizeram uso de fentanil contínuo por mais de 24 horas, diagnosticaram síndrome de abstinência, por meio do sistema de escore de Finnegan em 57% dos pacientes. Observou ainda que o aparecimento do quadro clínico era dependente da dose e do tempo de utilização.

Fonsmark et al, (1999), publicaram um estudo retrospectivo, com dados colhidos entre 1991 a 1993. Foram estudadas 40 crianças de seis meses a 14 anos, internadas em uma unidade de cuidados intensivos e que utilizaram de midazolam e fentanil. Os autores encontraram 35% de abstinência e acreditam que os sinais e sintomas encontrados estariam mais relacionados às altas doses de midazolam, porém não descartam a influência do opiáceo.

Na unidade de cuidados intensivos pediátricos da Universidade Federal de São Paulo, acompanhando a evolução de 36 crianças que receberam fentanil e midazolam contínuo, observou-se 50% de incidência da síndrome de abstinência, após a interrupção das drogas. Os autores utilizaram-se do

escore de Finnegan para o diagnóstico e verificaram, também, que o aparecimento dos sintomas estava relacionado com a dose e o tempo de utilização das drogas (Bicudo et al, 1999).

Num estudo com 19 neonatos que receberam fentanil contínuo, encontrou-se 53% de abstinência pós-interrupção da droga. O autor mostra que 90% dos pacientes que receberam a droga por mais de oito dias apresentaram sinais e sintomas de abstinência (Dominguez et al, 2003).

1.2.1 Quadro clínico e diagnóstico

O tempo para o aparecimento dos sintomas de abstinência pode variar de acordo com a droga, manifestando-se tanto mais rápido quanto menor a meia vida da droga. Dentro de uma mesma classe de drogas, compostos de curta duração de ação geram mais facilmente dependência do que os de duração prolongada. Por exemplo, entre os opióides, a heroína, cuja meia vida é de 30 minutos (sendo biotransformada em morfina), mostra dependência mais rápido do que a metadona, cuja meia vida é de 35 horas.

Com relação aos benzodiazepínicos, também ocorre o mesmo, se a meia vida for longa, como no caso do diazepam, os sintomas poderão ser observados dias após a interrupção da droga, ao passo que com o midazolam, eles podem ocorrer horas após a interrupção do medicamento (Graeff, 2005). Nos pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática, o aparecimento dos sintomas pode ser mais tardio, uma vez que pode haver redução da excreção da droga e de seus metabólitos.

Os principais sinais e sintomas da síndrome de abstinência em crianças decorrentes da interrupção do uso de fentanil e midazolam são:

1. Sinais e sintomas decorrentes da hiperexcitabilidade do sistema nervoso central, como irritabilidade, tremores, movimentos coreoatetóticos, clonus, hipertonicidade, bocejo, distúrbio do sono, delírio, incapacidade de concentração e, algumas vezes convulsão, alucinações auditivas e visuais. Fonsmark et al, (1999), relatam que as crises convulsivas podem

ocorrer após o uso prolongada não só de benzodiazepínicos e opiáceos, mas também com propofol e barbitúricos. Em neonatos percebe-se o reflexo de moro exacerbado e choro intenso.

2. Sinais e sintomas decorrentes de alterações gastrointestinais que podem ser particularmente mais importantes em crianças pequenas e neonatos. Muitas vezes, são atribuídos a outros problemas e não, especificamente, à síndrome de abstinência. Os pacientes podem apresentar intolerância alimentar, vômito, diarreia e incoordenação na sucção e deglutição. Nas crianças alimentadas por sonda, no geral, observa-se a presença de resíduo alimentar.
3. Sinais e sintomas decorrentes de hiperatividade simpatomimética também são comuns, como taquicardia, taquipnéia, hipertensão arterial, obstrução nasal, coriza e febre.

Sury et al, (1989) e Van Engelen et al, (1993), descrevem um quadro de agitação, taquicardia, febre, sintomas gastrointestinais como aerofagia e vômito, alucinações visuais e convulsões em crianças, nas quais o midazolam foi retirado, após ter sido utilizado por tempo prolongado. O quadro apresentou melhora com a reintrodução de benzodiazepínico.

O quadro clínico da síndrome de abstinência é bastante rico, mas muitas vezes, pode se confundir com outras patologias que devem ser afastadas antes de se fazer o diagnóstico (Lane et al, 1991; Bergman et al, 1991). Assim, deve-se observar se os sintomas não são decorrentes de efeitos colaterais de drogas ou intoxicações, infecções do sistema nervoso central, problemas vasculares cerebrais, hipoxia, hipercapnia e distúrbios metabólicos.

Segundo Katz et al, (1994), algumas condições são consideradas de risco para o desenvolvimento da síndrome de abstinência: uma dose total de fentanil maior ou igual a 1.5 mg/kg ou a duração da infusão maior ou igual a cinco dias, está associada com 50% de incidência. Uma dose total de fentanil maior ou igual a 2.5 mg/kg, ou tempo de utilização da droga por

período maior ou igual a nove dias está associada com incidência de 100% da síndrome de abstinência.

O diagnóstico da síndrome de abstinência é essencialmente clínico e seu tratamento e prevenção partem do seu reconhecimento e do seu grau de intensidade. Alguns sistemas de escores têm sido sugeridos e o mais utilizado até hoje é o de Finnegan, em que se baseia a maioria dos estudos realizados. Este escore varia de acordo com os achados clínicos. Escore acima de oito é considerado como abstinência (**quadro 1**).

Quadro 1: Escore de Finnegan

Sinais e sintomas	Escore	Sinais e sintomas	Escore
Choro		Febre	
Excessivo	2	37,8° C – 38,3°C	1
Contínuo	3	> 38,3°C	2
Dormir após a alimentação		Frequência respiratória	
Menos de 1 hora	3	> 60 rpm	1
Menos de 2 horas	2	> 60 rpm e retrações	2
Menos de 3 horas	1	Tremores	
Reflexo de Moro		Grave	4
Hiperatividade	2	Moderado a grave	3
Marcadamente hiperativo	3	Leve	2
		Sem tremor	1
Aumento do tônus muscular	2	Sucção excessiva	1
Bocejos freqüentes	1	Come pouco	2
Escoriação	1	Regurgitação	2
Convulsões	5	Vômitos em jato	3
Sudorese	1	Fezes semi-pastosas	2
Cutis Marmórea	1	Fezes líquidas	3
Espirros freqüentes	1		
Prurido nasal	1		
Batimento de asa de nariz	2		

Fonte: Finnegan *et al*, 1975

A neuroimagem consegue evidenciar alterações mais decorrentes do uso crônico de opióides e não dos sinais de abstinência. Assim, por exemplo, os usuários de heroína podem apresentar modificações atroficas no encéfalo, tanto na tomografia computadorizada como na ressonância magnética.

Apresentam ainda, aumentos ou reduções de sinais focais encefálicos em T2 e T1 na ressonância (Caixeta, 2001).

A psicoeletroencefalografia pode revelar alguns sinais decorrentes de abstinência. Alper et al, (1990), estudaram usuários habituais de cocaína, após duas semanas de abstinência (portanto, certamente, na ausência da droga). Os achados eletroencefalográficos mostraram aumento de alfa em regiões anteriores no espectro de potência, atividade alfa monomórfica relativamente lenta com difusão para áreas anteriores, sugerindo a ocorrência de rigidez dinâmica da atividade elétrica cerebral. Os autores consideraram essas alterações decorrentes da abstinência que seria característico de síndrome de neuroadaptação. A correlação clínica dessas alterações expressa-se por falta de motivação, humor depressivo e disforia. Esses sintomas estão relacionados a uma depleção de dopamina.

1.2.2 Prevenção e tratamento

Quando duas drogas forem metabolizadas pelo mesmo sistema ou agem nos mesmos locais de ação, será observado um fenômeno denominado de “tolerância cruzada”. Neste caso, uma droga é capaz de suprimir as manifestações da síndrome de abstinência decorrente da administração de outra droga. É o caso dos benzodiazepínicos e do álcool. Por compartilharem alguns mecanismos, como a ação nos canais de cálcio e nos receptores GABA (ácido gama-aminobutírico) é possível a sua utilização no tratamento da síndrome de abstinência da álcool (Formigoni, 2001). No caso do emprego de opiáceos por tempo prolongado, é bastante conhecida a substituição por metadona (Jaba et al, 2001).

A metadona mostrou-se efetiva também na retirada de opiáceos, como a heroína em usuários de longo tempo. Sua utilização diminuiu ou aboliu a síndrome de abstinência (Amato et al, 2003).

Muitas opções terapêuticas têm sido avaliadas para prevenção e tratamento da síndrome de abstinência. As drogas pertencentes a uma mesma classe são as preferidas, por exemplo, midazolam por lorazepam.

O Food and Drug Administration (FDA) aprova o emprego da metadona para prevenção e tratamento da síndrome de abstinência por opiáceos. Outros agentes também são usados, como paregórico, clonidina, fenobarbital, clorpromazina, patch transdérmico de clonidina, fentanil subcutâneo e haloperidol.

O paregórico contém morfina, papaverina, noscapina, cânfora (estimulante do sistema nervoso central), etanol (45%), ácido benzóico (que compete com os sítios de ligação da bilirrubina) e glicerina que pode causar diarreia. Assim, sua utilização é limitada pelos efeitos colaterais.

A clorpromazina pode causar hipotensão e hipotermia. O haloperidol apresenta mínimos efeitos no que se refere à depressão respiratória e não leva a instabilidade hemodinâmica. O fenobarbital pode ser usado nos casos de hiperatividade intensa, mas é um depressor do sistema nervoso central e, também pode induzir a tolerância e dependência.

A metadona é o agente mais indicado. Por via oral, tem uma biodisponibilidade de 80% a 90% e uma meia vida de 12 a 24 horas. A morfina é equipotente, no que se refere à analgesia, porém com menor efeito sedativo e seus metabólitos são inativos.

Lugo et al, (2001) estudaram retrospectivamente 22 crianças em uma unidade de cuidados intensivos, que fizeram uso de fentanil por mais de nove dias. As crianças receberam metadona durante a retirada da droga; apenas uma apresentou síndrome de abstinência.

Siddapa et al, (2002) utilizaram propofol para pacientes em sedação profunda para retirada rápida desses pacientes da ventilação mecânica. O uso de propofol por três dias permitiu uma redução do fentanil de 24 para 9 mcg/kg/hora (65% de redução). Não foram utilizados antagonistas opióides. Os autores não observaram sinais ou sintomas de abstinência em nenhum dos pacientes nem a presença de acidose.

O início da conversão do fentanil para metadona deve sempre ser na unidade de cuidados intensivos e após a estabilização poderá ser transferido para o quarto e depois para casa, mesmo em uso da metadona oral.

A metadona pode ser utilizada ainda durante a gravidez para prevenir abstinência em neonatos filhos de usuárias de drogas.

Durante a gravidez, o uso de drogas opiáceas, resulta em 60% a 90% de síndrome de abstinência neonatal (Micard e Brion, 2003). Um estudo retrospectivo, realizado em mulheres usuárias de drogas, mostra que o emprego de metadona durante a gravidez diminuiu a incidência e a gravidade da síndrome de abstinência nos neonatos (Dashe et al, 2002).

O tratamento dessas crianças, cujas mães fizeram uso de opiáceos durante a gravidez, além de diminuir os sinais e sintomas da síndrome de abstinência, diminui também a morbidade (Osborn et al, 2002).

Robertson et al, (2000) estudaram dois grupos de crianças de seis a 18 anos, que se utilizaram de fentanil contínuo por mais de sete dias e receberam metadona na retirada. Em um dos grupos, a retirada foi realizada seguindo um protocolo, e no outro não. Verificaram uma redução no índice de abstinência nos dois grupos; porém maior naquele em que foi usado um protocolo para a retirada.

Vários esquemas de retirada dessas drogas são propostos. A literatura mostra ser possível diminuir a incidência da síndrome de abstinência, minimizando os riscos de efeitos colaterais, desde que haja um protocolo.

Tobias et al, (1990), propuseram, que nos pacientes considerados de risco, segundo os critérios de Katz et al, (1994), a dose inicial de metadona, no momento da retirada do fentanil, deveria ser de 0,1 mg/kg a cada 12 horas. Os pacientes relatados no estudo evoluíram bem com estas doses de metadona, não necessitando de doses maiores.

Já em 1996, Tobias et al, relatam que as doses de metadona a ser administradas para prevenção de sintomas de abstinência dependeriam da dose de fentanil que o paciente vinha recebendo. Sugeriram, então, que a forma de conversão de fentanil intravenoso para metadona oral dependeria da diferença de potência entre as duas drogas (fentanil : metadona = 100 : 1), a diferença da meia vida (1: 75-100) e a biodisponibilidade oral da metadona (75% a 80%).

Assim sendo, a dose diária de metadona, seria igual a dose diária de fentanil, pois apesar da potência ser de 100 : 1, a meia vida é de 1: 100. Os autores discutem ainda que o aumento da dose para compensar a biodisponibilidade da metadona não é necessário para prevenir os sintomas da síndrome de abstinência e apenas iria aumentar a sedação do paciente. A metadona oral foi administrada a cada 12 horas e a infusão de fentanil diminuída 50% a cada dose, a partir da terceira dose de metadona e retirado, após a quarta dose de metadona. Quando houve sintomas de abstinência, foi necessário administrar morfina 0.05 mg/kg/dose ("dose de resgate"), sobretudo nas primeiras 72 horas.

Carr e Todres (1994), recomendam que a retirada do fentanil para aqueles pacientes que fizeram uso contínuo da droga por um período menor que uma semana, deve ser de 25% a 50% da dose diariamente. Nos pacientes em que a droga foi utilizada por maior tempo, ou seja, mais de uma semana, a retirada deve ser mais lenta, em torno de 10% a cada 12 a 24 horas, levando duas a três semanas para a retirada total.

Siddappa et al, (2003), discutem que a dose de metadona seria a dose diária de fentanil multiplicada por um fator de correção igual a 2,4. A metadona é usada por via intravenosa nas primeiras 48 horas e, posteriormente, passará para via oral sem alterar as doses. Ao mesmo tempo, o fentanil é diminuído 50% nos primeiro e segundo dias e, então, retirado.

Charlier et al, (2001), discutem a possibilidade de adaptar a dose diária de metadona à atividade metabólica do paciente.

No protocolo utilizado no The Children`s Hospital of Buffalo, a dose inicial de metadona a ser administrada nos pacientes que fizeram uso de fentanil por tempo prolongado é calculada multiplicando-se a dose diária de fentanil por 3,3. O valor do fator de correção utilizado é justificado, levando-se em conta que o fentanil é 100 vezes mais potente que a metadona, entretanto, a metadona tem uma duração de seu efeito cerca de 30 vezes maior que o fentanil. Assim sendo, o fator de multiplicação de equivalência na conversão de fentanil para metadona é de 100 dividido por 30.

O protocolo prevê que esta dose inicial de metadona diária seja utilizada dividida em três ou quatro vezes por dia e o fentanil, a partir da segunda dose de metadona, é reduzido em 25% a cada dose e retirado completamente após 48 horas. Neste ponto, a metadona intravenosa é convertida para via oral, sendo que não há necessidade de alterar a dose. Dependendo do período que a criança utilizou o fentanil contínuo, a retirada da metadona poderá variar de duas semanas a um mês. Segundo este protocolo, a síndrome de abstinência poderá ser evitada em todos os casos em que se utilizam doses, pelo menos, 80% do proposto.

Geralmente o benzodiazepínico utilizado em conjunto com o opióide, o midazolam, deve ter sua retirada feita com base no período em que foi administrado. Assim, para pacientes que usaram por um período menor que sete dias, a retirada é gradual. Para pacientes que utilizaram a droga por período maior ou igual à sete dias, deve-se fazer a conversão para lorazepam.

O lorazepam é o benzodiazepínico de escolha para retirada do midazolam. É bem absorvido tanto por via oral como intramuscular e produz uma boa sedação (Kyriakopoulos et al, 1978). Quanto ao custo, o do lorazepam é menor que o midazolam (Tobias et al, 1994). A diferença de potência do midazolam para o lorazepam é de 1:2, a meia vida é 1:6 e a biodisponibilidade oral é de 60% a 70%.

Segundo Tobias et al, (2000), a dose inicial de lorazepam é calculada, dividindo-se a dose diária do midazolam por 12. Esta deverá ser a dose diária do lorazepam que será dividida a cada 6 horas. As doses de midazolam devem ser diminuídas 50% a cada dose de lorazepam até que sejam retiradas completamente, após a quarta dose do lorazepam oral.

1.2.3 Prognóstico

A evolução das crianças submetidas à sedação e analgesia, mesmo que por tempo prolongado, em curto prazo não tem mostrado alterações importantes decorrentes da utilização das drogas ou mesmo da síndrome de

abstinência. Muitas vezes são observados sinais e sintomas próprios de uma síndrome de neuroadaptação sem conseqüências maiores.

As alterações neuropsicológicas podem ou não acompanhar alterações estruturais cerebrais e pouco se conhece ainda sobre a reversibilidade dessas alterações. Além do mais a maioria dos estudos neuropsicológicos é realizado com usuários dependentes de drogas e não com crianças. As observações em adultos mostram que a duração do consumo de opiáceo está associada com maior comprometimento cognitivo. Atualmente, as evidências de comprometimento neuropsicológico em longo prazo, associadas ao uso de opióides ainda são pouco expressivas (Silveira et al, 2001).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos primários

- 2.1.1 Comparar a frequência da síndrome de abstinência, após a interrupção de fentanil e midazolam nas crianças internadas em uma Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, em duas situações: - retirada dos medicamentos sem um protocolo específico; - retirada dos medicamentos com a aplicação de um protocolo.
- 2.1.2 Comparar duas doses distintas de metadona utilizadas na prevenção da síndrome de abstinência, durante a retirada do fentanil e midazolam.

2.2 Objetivo secundário

Identificar possíveis fatores preditivos ou de risco para a ocorrência da síndrome de abstinência nesses pacientes.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho, a coleta de dados, ocorreu no período de abril de 2003 a setembro de 2005, na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo.

3.1 Caracterização da Unidade

A unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos foi inaugurada em julho de 1986, sendo um setor da Disciplina de Especialidades Pediátricas do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo.

É uma unidade de cuidados intensivos pediátricos, classificada como nível III de acordo com as normas da legislação sanitária vigente, para atendimento geral em pediatria.

O atendimento médico ao paciente é prestado pela equipe composta de um diarista, dois plantonistas no período diurno e dois plantonistas no período noturno. Sete integrantes da equipe têm título de mestre e além da função assistencial, são responsáveis pela parte didática que é desenvolvida diariamente na unidade com os residentes e alunos. O atendimento de enfermagem ocorre diuturno por profissionais especializados, para pacientes mais graves, muitas vezes, mantém-se a relação de um enfermeiro e um auxiliar para cada paciente.

Para o atendimento dos pacientes em pós-operatório de cirurgias cardíacas, neurológicas, transplantes hepático e renal e outras, a unidade conta ainda com a visita diária de professores e médicos de cada uma das especialidades.

Em sua maioria, população atendida é constituída por pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

3.2 Tipo do Estudo

Este trabalho contempla nossa vivência, com a implantação de um protocolo de retirada de fentanil e midazolam, durante os últimos anos. Em um primeiro momento, realizamos um estudo com uma série de pacientes que utilizaram os medicamentos, e a retirada foi feita sem o uso de um protocolo à escolha dos médicos assistentes envolvidos (grupo sem protocolo). Os resultados foram publicados em 1999 (Bicudo et al, 1999).

Em um segundo momento, avaliamos a implantação do protocolo de retirada desses medicamentos por meio de um estudo prospectivo que incluiu dois grupos de pacientes (grupo com protocolo):

Nos pacientes que receberam fentanil e midazolam por menos de sete dias, gradualmente, os medicamentos foram retirados.

Em pacientes que receberam fentanil e midazolam por período maior ou igual a sete dias, o fentanil e o midazolam foram retirados gradualmente sendo utilizados também a metadona e o lorazepam. Duas doses distintas de metadona foram empregadas e estas escolhidas de forma aleatória por sorteio.

3.3 Casuística

3.3.1 Grupo Histórico ou grupo sem protocolo

Trata-se de um estudo compreendendo 36 crianças internadas na UTI pediátrica do Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo, publicado no ano de 1999. As crianças desse grupo, semelhantes às do grupo do estudo atual, também, utilizaram fentanil e midazolam por mais de 24 horas e tiveram os mesmos critérios de inclusão e exclusão. Mas a diferença é que sofreram a retirada das drogas, sem um protocolo específico para isso. O Escore de Abstinência de Finnegan (Finnegan et al, 1975), também, foi aplicado às crianças na ocasião da retirada das drogas, para avaliar a ocorrência da síndrome de abstinência. Um escore maior ou igual a oito foi considerado síndrome de abstinência.

Este grupo foi usado por nós para comparar sobretudo a frequência da síndrome de abstinência com e sem a aplicação de um protocolo.

3.3.2 Grupo com protocolo

Durante o período da implantação do protocolo, foram atendidos na unidade 291 pacientes; desses, 195 eram menores de dois anos e fizeram parte do estudo, 76 crianças.

Critérios de inclusão: no período do estudo, foram analisados os pacientes com idade entre 0 a 24 meses, internados na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo que fizeram uso de fentanil e midazolam concomitantemente por mais de 24 horas.

Os seguintes critérios de exclusão foram usados para o estudo:

- 1- Pacientes fora da idade estipulada acima;
- 2- Pacientes portadores de encefalopatia;
- 3- Pacientes que não fizeram uso concomitante de fentanil e midazolam de forma contínua;
- 4- Pacientes em que, por algum motivo, o protocolo não foi seguido de modo adequado.

3.4 Métodos

3.4.1 Coleta de Dados

O procedimento para entrada do paciente no estudo foi feito por meio dos critérios de elegibilidade para o estudo, critérios de inclusão e exclusão.

As seguintes informações de cada paciente foram coletadas como: Iniciais do nome do paciente, data da entrada no estudo, data do nascimento, idade, sexo, peso, diagnóstico na admissão, data da admissão, diagnóstico de síndrome de abstinência, de acordo com o escore de

Finnegan, início da retirada das drogas, dose cumulativa de fentanil em mcg, tempo de utilização em dias, dose em mcg/kg, dose diária em mcg/dia e em mcg/kg/dia, velocidade de infusão de fentanil em mcg/kg/hora, dose acumulada de midazolam em mg, dose em mg/kg, dose diária de midazolam em mg/dia e mg/Kg/dia, velocidade de infusão de midazolam em mg/Kg/hora e tempo de utilização de midazolam em dias.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o tempo de uso dos medicamentos:

- O grupo de pacientes que fez uso de fentanil e midazolam contínuo, por menos de sete dias, foi denominado grupo com protocolo I (CPI), e contou com 26 crianças.

- O grupo de pacientes, que usou fentanil e midazolam contínuo por um período maior ou igual a sete dias, foi denominado de grupo com protocolo II (CPII). Este grupo contou com 50 crianças.

3.4.2 Retirada Gradual das Drogas

Para todas as crianças incluídas no estudo, a partir do primeiro dia do início da retirada das drogas, o sistema de escore de Finnegan foi realizado diariamente. Considerou-se como síndrome de abstinência qualquer escore maior ou igual a oito.

Neste estudo, tanto o opiáceo como o benzodiazepínico foram retirados, seguindo um protocolo terapêutico determinado pela seguinte seqüência:

3.4.2.1 Opióides

O opióide foi retirado de acordo com o tempo de seu uso e por esse mesmo critério criaram-se dois grupos: - Pacientes que utilizaram opióide por período menor que sete dias, e os que o empregaram por um período maior ou igual a sete dias. Em cada um desses grupos foram utilizados

esquemas distintos para a retirada dos medicamentos.

3.4.2.1.1 Infusão contínua de fentanil menor que sete dias

Nas crianças que usaram fentanil por menos de sete dias, foi realizada uma redução de 25% da dose a cada 12 horas e a droga foi retirada completamente em 48 horas.

3.4.2.1.2. Infusão contínua de fentanil por período maior ou igual a sete dias

Nesses casos, houve a retirada do fentanil com a utilização de metadona em doses e esquema terapêutico que será descrito a seguir.

Cálculo das doses iniciais de metadona

Em crianças que usaram fentanil por um período maior ou igual a sete dias, sua retirada foi feita com o emprego de metadona oral. As doses diárias iniciais de metadona, a ser administradas na retirada do fentanil, não devem ultrapassar de 40 mg/kg/dia e foram determinadas pelas seguintes fórmulas:

Grupo A – Metadona (mg) = Fentanil (mg) x 3.3
Grupo B - Metadona (mg) = Fentanil (mg) x 1,0

Nas crianças pertencentes ao grupo A, foi usada a dose de conversão de fentanil para metadona descrita no protocolo aplicado no “The Children`s Hospital of Buffallo”. O fator de conversão basei-se no fato de que, a dose inicial de metadona a ser administrada nos pacientes que fizeram uso de fentanil por tempo prolongado, é calculada, multiplicando-se a dose diária de fentanil por 3,3. Este valor do fator de correção utilizado é justificado, levando-se em conta que o fentanil é 100 vezes mais potente que a

metadona, entretanto, a metadona tem uma duração de seu efeito cerca de 30 vezes maior que o fentanil. Assim sendo, o fator de multiplicação de equivalência na conversão de fentanil para metadona é de 100 dividido por 30. Este protocolo prevê que a dose inicial de metadona diária a ser administrada seja dividida em quatro vezes por dia.

Nas crianças pertencentes ao grupo B, utilizou-se a dose de conversão de fentanil para metadona descrita por Tobias et al, (2000). Os autores sugerem, que a forma de conversão de fentanil intravenoso para metadona oral dependeria da diferença de potência entre as duas drogas (fentanil: metadona = 100: 1), a diferença da meia vida (1: 75-100) e a biodisponibilidade oral da metadona (75% a 80%). Assim sendo, a dose diária de metadona seria igual à dose diária de fentanil, pois apesar da potência ser de 100: 1, a meia vida é de 1: 100. Discute-se ainda que o aumento da dose para compensar a biodisponibilidade da metadona não é necessário para prevenir os sintomas da síndrome de abstinência e apenas iria aumentar a sedação do paciente. Assim, o fator de conversão neste caso seria igual a 1.

Para se escolher qual paciente pertenceria a cada grupo, foi realizado um sistema de sorteio, no momento em que o paciente iria iniciar a retirada dos medicamentos. Foram 50 envelopes lacrados e misturados, com 25 opções ao grupo A e 25 ao B. De acordo com o grupo pertencente, calculava-se a dose inicial de metadona.

A forma de administração da metadona, a retirada do fentanil, e tempo de retirada da metadona, foram iguais para todos os pacientes, seguindo um protocolo, de acordo com o tempo de uso do opiáceo. Apenas as doses iniciais foram diferentes, de acordo com o descrito acima.

3.4.2.1.3 Retirada do fentanil, administração e retirada da metadona

Nos pacientes que receberam infusão contínua de fentanil entre sete e 14 dias, fez-se a conversão da dose do opiáceo para metadona, de acordo com a dose correspondente ao envelope sorteado e seguiu-se o seguinte esquema descrito abaixo.

Dia 1	Metadona V.O a cada 6 horas (x 48 horas). Redução de 20% de infusão contínua de opióide nas 4 ^o , 5 ^o , 6 ^o , 7 ^o e 8 ^o doses de metadona; e descontinuada a partir da 9 ^o dose de metadona.
Dia 3	Diminuir a dose diária original em 20% e dar via oral a cada 8 horas
Dia 4	Diminuir a dose diária original em 20% e dar via oral a cada 8 horas
Dia 5	Diminuir a dose diária original em 20% e dar via oral a cada 12 horas
Dia 6	Diminuir a dose diária original em 20% e dar via oral a cada 24 horas
Dia 7	Descontinuar a metadona.

Nos pacientes que receberam infusão contínua de morfina ou fentanil por mais de 14 dias, fez-se a conversão da dose do opiáceo para metadona, de acordo com a dose correspondente ao envelope sorteado e seguiu-se o seguinte esquema descrito abaixo.

Dia 1	Metadona V.O a cada 6 horas por 48 horas. Redução de 20% de infusão contínua de opióide na 4º, 5º, 6º, 7º e 8º dose de metadona; e descontinuada a partir da 9º dose de metadona.
Dia 3	Diminuir a dose diária original em 20% e dar via oral a cada 6 horas por 48 horas
Dia 5	Diminuir a dose diária original em 20% e dar via oral a cada 8 horas por 48hs
Dia 7	Diminuir a dose diária original em 20% e dar via oral a cada 12 horas por 48 horas
Dia 9	Diminuir a dose diária original em 20% e dar via oral a cada 24 horas por 48 horas
Dia 11	Descontinuar o uso da metadona

3.4.2.2 Benzodiazepínicos

3.4.2.2.1 Retirada gradual do benzodiazepínico sem a utilização do lorazepam

Nas crianças que fizeram uso do midazolam por menos de sete dias, a retirada dessa droga foi realizada de forma gradual, sem a utilização de lorazepam. Diminuiu-se 25% da dose a cada 12 horas, e a retirada completa em 48 horas.

3.4.2.2.2 Retirada gradual de midazolam com utilização de lorazepam

A potência do midazolam em relação ao lorazepam é de 1:2. A meia vida do midazolam em relação ao lorazepam é de 1:6 e a biodisponibilidade oral do lorazepam é de 60% a 70%. A partir de então, calculou-se a dose inicial do lorazepam.

Primeiras 24 horas	Dose 1	A dose equivalente do lorazepam (dose total diária) é igual à dose total de midazolam dividida por 12. Esta dose deve ser dividida a cada 6 horas.
	Dose 3	Na terceira dose, diminui-se 50% do midazolam
	Dose 4	Na quarta dose, diminui-se mais 50% do midazolam
Após 24 horas	Dose 5	Na Quinta dose, lorazepam, suspende-se o midazolam

3.4.3 Elegibilidade para participação

Este estudo iniciou-se após a aprovação pelo Comitê de Ética da Instituição (número 0705/02 de 18/10/2002).

O consentimento informado de livre participação foi fornecido aos pais ou responsáveis pelas crianças, antes do início da coleta de dados.

3.4.4 Aspectos administrativos

Este estudo foi regularmente monitorado, de forma direta, pelo pesquisador principal controlando a entrada dos doentes no protocolo com os pesquisadores envolvidos no estudo. Todos os dados colhidos foram revistos, quando não foram colhidos pelo próprio pesquisador principal.

Os participantes da coleta de dados foram checados quanto ao entendimento do protocolo, antes de iniciar sua aplicação.

3.4.5 Análise estatística

Na comparação entre proporções dos sexos e da ocorrência de síndrome de abstinência, foi empregado o teste do Quiquadrado ou o teste

Exato de Fisher (Siegel, 1975) quando a frequência da variável foi menor ou igual a cinco.

Como as variáveis quantitativas apresentaram distribuição assimétrica em muitos casos, as comparações foram feitas pelo teste “U” de Mann-Whitney (Siegel, 1975).

Em todos os testes, fixou-se em 5% ($p < 0,05$) o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

Usou-se o software SPSS para a realização dos cálculos.

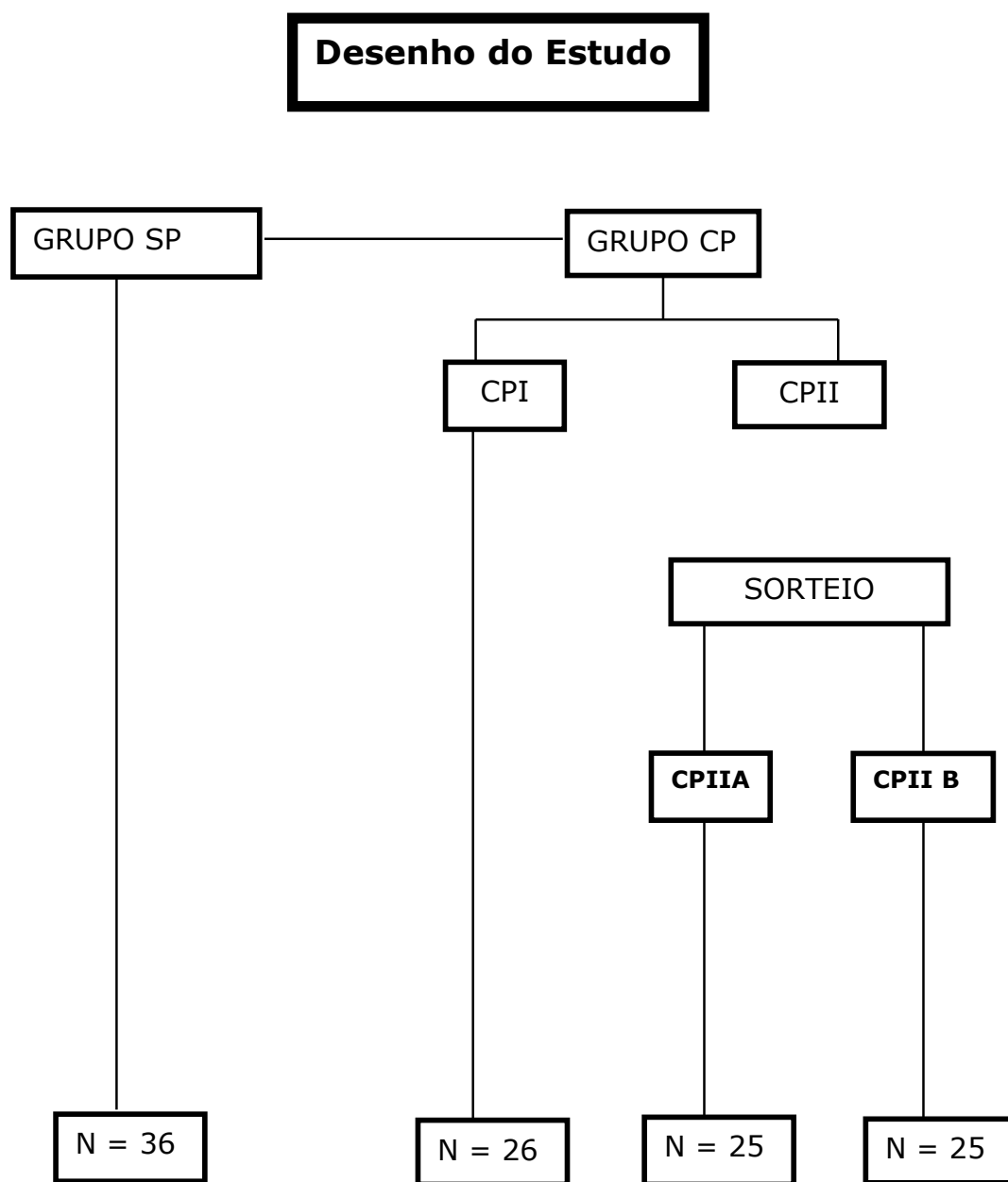


Figura 2 - Desenho do Estudo

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Distribuição dos pacientes em grupos

Neste estudo, foram avaliados, 76 pacientes, dos quais 26 fizeram uso de fentanil e midazolam por um período menor de sete dias e 50 pacientes, utilizaram os medicamentos por um período maior ou igual à sete dias.

As crianças deste grupo de 50 pacientes fizeram a retirada dos medicamentos com o uso de metadona. Utilizou-se duas doses distintas, em dois grupos de 25 crianças, para os quais, as doses foram designadas aleatoriamente.

Um grupo de crianças, que fez parte do estudo anterior (realizado em 1999), contou com 36 pacientes. Nesses, os medicamentos foram retirados sem a aplicação de um protocolo.

Denominamos os grupos da seguinte forma:

Grupo SP (sem protocolo) – grupo de 36 crianças que sofreram a retirada dos medicamentos sem um protocolo.

Grupo CP (com protocolo) – grupo de 76 crianças do estudo atual.

Grupo CP I – pacientes do grupo CP que fizeram uso dos medicamentos por menos de sete dias. (26 pacientes)

Grupo CP II – pacientes do grupo CP que fizeram uso dos medicamentos por período maior ou igual a sete dias (50 pacientes). Este grupo foi dividido em gerou dois grupos de 25 pacientes cada (A e B), de acordo com a dose de metadona utilizada.

Grupo CP II A – 25 pacientes que receberam a dose de metadona estipulada no envelope A.

Grupo CP II B – 25 pacientes que receberam a dose de metadona estipulada no envelope B.

4.2 Distribuição no grupo CP quanto ao diagnóstico de internação dos pacientes na Unidade de Cuidados Intensivos pediátricos

No grupo atual de estudo, aqui denominado de grupo CP, encontramos a seguinte distribuição em relação aos diagnósticos de internação na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição no Grupo CP quanto ao diagnóstico de internação dos pacientes na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Diagnósticos	Grupo CPII A	Grupo CPII B	Grupo CPI	Total
Clínicos	16	15	13	44
Cirurgicos	9	10	13	32
Total	25	25	26	76

Nível descritivo para o teste do quiquadrado: $p = 0,579$

4.3 Comparação entre os grupos SP e CP

A comparação dos grupos SP e CP não mostrou diferenças estatisticamente significantes no que se refere a sexo, peso e idade (tabela 2).

A comparação entre esses dois grupos, com relação à dose total, dose total por quilograma, dose diária, velocidade de infusão e tempo de utilização, tanto do fentanil como o midazolam, (tabela 3 e 4), mostrou que para todos os itens avaliados, o grupo CP foi maior que o grupo SP e esse foi um dado estatisticamente significativo.

A comparação dos grupos SP e CP no que se refere à frequência de abstinência, mostrou que no grupo SP a síndrome de abstinência foi mais freqüente (50%) que no grupo CP (13,1%). Estes dados se encontram na tabela 5.

Tabela 2 - Comparações dos Grupos SP e CP quanto a sexo, peso e idade.

	Grupo SP N = 36	Grupo CP N = 76	P	
Sexo (M/F)	14/22	30/46	0,953	+
Peso (Kg) (Média, DP)	5,5(2,5)	6,2 (3,1)	0,313	++
Idade (meses) (Média, DP)	7,3 (6,7)	7,4 (6,7)	0,762	++
+ P = Nível descritivo para o teste do quiquadrado ++ P = Nível descritivo para o teste "U" de Mann-Whitney				

Tabela 3 - Comparação entre os Grupos SP (n = 36) e CP (n = 76) quanto à dose total, dose total em mcg/kg, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de fentanil.

	Grupo SP (Média,DP) N =36	Grupo CP (Média,DP) N = 76	P
Dose Total (mcg)	3178 (4426)	6176 (6322)	<0,001*
Dose total (mcg/kg)	541 (729)	1000 (995)	<0,001*
Dose Diária(mcg/dia)	383 (432)	497 (311)	0,004*
Dose Diária(mcg,Kg/dia)	67 (58)	81 (30)	0,008
Vel.de Infusão(mcg/Kg/hora)	2,8 (2,4)	3,4 (1,2)	0,005*
Tempo de uso (dias)	7 (5)	11 (8)	0,001*
P = Nível descritivo para o Teste "U" de Mann-Whitney			

Tabela 4 - Comparação entre os Grupos SP e CP quanto à dose total, dose total em mg/kg, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de Midazolam.

	Grupo SP (Média,DP) N = 36	Grupo CP (Média,DP) N = 76	P
Dose Total (mg)	72 (77)	393 (376)	<0,001*
Dose total (mg/kg)	21 (38)	63 (63)	<0,001*
Dose Diária (mg/dia)	11 (8)	33 (20)	<0,001*
Dose Diária (mg/Kg/dia)	2,4 (2,3)	5,7 (3,9)	<0,001*
Vel.de Infusão (mg/Kg/hora)	0,08 (0,03)	0,22 (0,80)	<0,001*
Tempo de uso (dias)	6 (5)	11 (8)	<0,001*

P = Nível descritivo para o Teste "U" de Mann-Whitney

Tabela 5 - Comparação entre os Grupos SP e CP quanto à frequência de abstinência.

	SP	CP	TOTAL
Sem abstinência	18	66	84
Com abstinência	18	10	28
	36	76	112

Nível descritivo para o teste do quiquadrado : $p < 0,001$ *

4.4 Comparação entre os grupos CPII A e CPII B

Realizou-se a comparação entre os grupos CPII A e CPII B, que contavam com 25 pacientes cada um.

Esses dois grupos se mostraram semelhantes no que se refere a sexo, idade, peso e peso/idade. Esses dados se encontram na tabela 6.

A comparação entre os dois, no que se refere à dose total, dose total por quilograma, dose diária, velocidade de infusão e tempo de utilização tanto de fentanil como de midazolam, não mostrou diferença estatisticamente significativa. Estes dados se encontram nas tabelas 7 e 8.

Foi realizada a comparação entre os grupos CPII A e CPII B com relação à presença ou não de abstinência. Os dados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os mesmos. Verificamos no primeiro grupo, quatro pacientes com abstinência (19%), enquanto no segundo, cinco pacientes com abstinência (20%). Esses dados estão na tabela 9.

Tabela 6 - Comparação entre os Grupos CPII A e CPII B quanto a sexo, peso idade e peso/idade.

	Grupo CPII A	Grupo CPII B	P	
	N=25	N=25		
Sexo (M/F)	15/10	18/7	0,370	+
Peso (kg)	6,8(2,7)	6,5(3,2)	0,313	++
(Média, DP)				
Idade (meses)	8,8 (6,1)	8,0 (7,6)	0,762	++
(Média , DP)				
Peso/Idade	0,76 (0,22)	0,83 (0,21)	0,141	++
(Média,DP)				
+ P = Nível descritivo para o teste do quiquadrado				
++ P = Nível descritivo para o teste "U" de Mann-Whitney				

Tabela 7 - Comparação entre os Grupos CP II A e CP II B quanto à dose total, dose total em mcg/kg, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de fentanil.

	Grupo CPII A (Média, DP) N = 25	Grupo CPII B (Média, DP) N = 25	P
Dose Total (mcg)	9370 (6136)	7824 (6970)	0,086
Dose total (mcg/kg)	1520 (1212)	1224 (850)	0,327
Dose Diária (mcg/dia)	613 (313)	509 (309)	0,101
Dose Diária (mcg,Kg/dia)	92 (29)	81 (32)	0,148
Vel.de Infusão (mcg/Kg/hora)	3,9 (1,0)	3,3 (1,3)	0,105
Tempo de uso (dias)	16 (10)	14 (6)	0,953

P = Nível descritivo para o Teste "U" de Mann-Whitney

Tabela 8 - Comparação entre os Grupos CP II A e CP II B quanto à dose total, dose total mg/kg, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de Midazolam.

	Grupo CPII A (Média, DP) N = 25	Grupo CPII B (Média, DP) N = 25	P
Dose Total (mg)	553 (349)	527 (417)	0,432
Dose total (mg/kg)	93 (75)	80 (60)	0,497
Dose Diária (mg/dia)	38 (15)	36 (22)	0,404
Dose Diária (mg,Kg/dia)	5,7 (1,3)	5,5 (2,1)	0,528
Vel.de Infusão (mg/Kg/hora)	0,3 (0,1)	0,2 (0,1)	0,206
Tempo de uso (dias)	16 (10)	14 (6)	0,953

P = Nível descritivo para o Teste "U" de Mann-Whitney

Tabela 9 - Comparação entre os Grupos CP II A e CP II B quanto à frequência de síndrome de abstinência.

	CP II A	CP II B	TOTAL
Abstinência	4	5	9
Sem abstinência	21	20	41
	25	25	50

Nível descritivo para o teste exato de Fisher : $p= 1,000$

4.5 Identificação de possíveis fatores de risco para a ocorrência de síndrome de abstinência, durante a retirada de fentanil e midazolam.

Realizamos a busca dos fatores de risco, através da comparação entre os pacientes que apresentaram abstinência (10 ou 13,16%) e os que não apresentaram os sintomas (66 ou 86,84%) no grupo CP.

A comparação desses dois grupos, quanto a sexo, idade, peso e peso/idade, não mostrou diferença entre os mesmos (tabela 10).

A comparação desses grupos no que se refere à dose total, dose total por quilograma, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de fentanil e de midazolam estão demonstrados nas tabelas 11 e 12.

Tabela 10 - Comparação entre os pacientes que apresentaram abstinência (10) e os que não apresentaram (66) no grupo CP quanto a sexo, peso, idade e peso/idade.

	S/Abstinência	Abstinência	P
Sexo (M/F)	39/27	7/3	0,731
Peso (kg (Média.DP)	6,4 (3,1)	4,6 (2,4)	0,084
Idade (meses) (Média,DP)	7,55 (6,6)	6,2 (7,5)	0,307
Peso/Idade	0,81 (0,26)	0,66 (0,18)	0,094
+ P = Nível descritivo para o teste exato de Fisher ++ P = Nível descritivo para o teste "U" de Mann-Whitney			

Tabela 11 - Comparação entre os pacientes que apresentaram abstinência (10) e os que não apresentaram (66) no grupo CP quanto à dose total, dose total por quilograma, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de fentanil.

	S/Abstinência (Média, DP)	Abstinência (Média, DP)	P
Dose Total (mcg)	5636 (6140)	9741 (6676)	0,031*
Dose Total (mcg/kg)	801 (702)	2311 (1582)	0,001*
Dose Diária (mcg/dia)	507 (327)	434 (173)	0,747
Dose Diária (mcg/Kg/dia)	78,3 (28,9)	98,5 (30,1)	0,047*
Vel.de Infusão (mcg/Kg/hora)	3,3 (1,2)	4,1 (1,2)	0,045*
Tempo de uso (dias)	10 (6)	22 (13)	0,001*
P = Nível descritivo para o Teste "U" de Mann-Whitney			

Tabela 12 - Comparação entre os pacientes que apresentaram abstinência (10) e os que não apresentaram (66) no grupo CP quanto à dose total, dose total por quilograma, dose diária, velocidade de infusão e tempo de uso de midazolam.

	S/Abstinência (Média, DP)	Abstinência (Média, DP)	P
Dose Total (mg)	351 (347)	666 (464)	0,021*
Dose total (mg/kg)	50 (39)	155 (111)	0,001*
Dose Diária (mg/dia)	34 (21)	31(15)	0,939
Dose Diária (mg/Kg/dia)	5,6 (4,1)	6,7 (1,9)	0,010*
Vel.de Infusão (mg/Kg/hora)	0,2 (0,1)	0,3 (0,1)	0,015*
Tempo de uso (dias)	10 (6)	22 (13)	0,001*

P = Nível descritivo para o Teste "U" de Mann-Whitney

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A síndrome de abstinência na criança internada em unidades de cuidados intensivos pediátricos é uma condição que pode aumentar a angústia e a ansiedade dos familiares e dos próprios profissionais que trabalham nessas unidades. Trata-se de uma intercorrência grave, que pode prolongar a permanência do paciente naquele ambiente e que, na maioria das vezes, surge no momento, em que há uma perspectiva de melhora da criança, no que se refere à doença pela qual foi internada. Na visão dos familiares, esta é uma condição que assusta não só pelas circunstâncias acima, mas também pelas suas próprias características clínicas.

Assim, tentar prevenir o aparecimento da síndrome de abstinência nesses pacientes é de grande importância, não só pela diminuição do período de internação em uma unidade de cuidados intensivos e por todos os benefícios que isso acarreta, mas também por questões humanitárias.

Sabe-se que a síndrome da retirada do fentanil e midazolam, bem como seus sinais fisiológicos, estão ligados sobretudo à tolerância farmacodinâmica, e nesta, estão envolvidos os processos neurais opoentes essencialmente nas estruturas do tronco cerebral como locus coeruleus e matéria cinzenta periaquedutal. Vários fatores também estão envolvidos no desenvolvimento da tolerância e síndrome da retirada do medicamento, inclusive os individuais (Everitt et al, 2005).

A forma que vem sendo utilizada para a retirada desses medicamentos e, portanto prevenir os sinais e sintomas da síndrome de abstinência tem seus fundamentos na farmacoterapia. A substituição de um determinado fármaco, por outro com mecanismo de ação semelhante, porém com propriedades farmacocinéticas diferentes é a estratégia mais utilizada nesse tratamento.

No caso dos opiáceos, a substituição é feita sobretudo pela metadona e no caso dos benzodiazepínicos de curta duração, como o midazolam, pode-

se substituir por outro como o lorazepam. Estes foram os fármacos de substituição utilizados neste estudo.

A retirada lenta e gradual dos medicamentos também é aceita para aqueles pacientes que os usaram por curto espaço de tempo e, portanto, teoricamente, não desenvolveram tolerância importante e, assim, não têm necessidade de utilização de um fármaco de substituição.

Apoiados nesses conceitos, procuramos elaborar o protocolo que foi aplicado neste estudo.

Em um primeiro momento, quando observamos a frequência da síndrome de abstinência em nossos pacientes, sem propor intervenção alguma, percebemos que os vários integrantes da equipe realizavam a retirada do fentanil e midazolam, dos pacientes que faziam uso desses medicamentos, por tempo prolongado ou não, de formas muitas vezes diferentes uns dos outros, sem uma uniformidade de conduta, e sem o uso de medicamentos de substituição.

Nesta etapa, estudamos 36 crianças e verificamos que nossa frequência de síndrome de abstinência era semelhante e tão alta, como a descrita na literatura, ou seja, em torno de 50%, quando não se adota nenhum esquema de prevenção por ocasião da retirada dos medicamentos (Katz et al, 1994). Em contraposição a este dado, alguns autores mostram, que o mesmo procedimento, quando realizado de forma sistemática, com um esquema de prevenção, resulta na diminuição da frequência da síndrome de abstinência (Robertson et al, 2000), (Lugo et al, 2001). Estes dados mostraram a necessidade de implantação de um protocolo específico para a retirada de fentanil e midazolam em nossos pacientes.

A implantação de um protocolo, tem geralmente a finalidade de uniformizar as condutas ou procedimentos, no manejo de pacientes com uma determinada doença.

Após a aprovação deste protocolo pelo Conselho de Ética da Instituição, passamos por um período inicial de implantação que durou cerca

de seis meses até que a equipe se familiarizasse com os procedimentos e só, então, iniciamos a coleta dos dados.

Neste estudo, foram avaliados 76 pacientes dos quais 26 fizeram uso de fentanil e midazolam por um período menor que sete dias e 50 pacientes utilizaram os medicamentos por um período maior ou igual à sete dias.

Comparando os grupos CP e SP, percebemos que estes são semelhantes no que se refere à idade, peso e sexo. A comparação dos dois grupos foi de fundamental importância, pois acreditávamos que o uso de um protocolo na retirada dessas drogas viria diminuir nossa frequência de síndrome de abstinência e, por conseguinte, haveria também diminuição do tempo de internação, morbidade e custo.

Ely et al, (2001), estudaram prospectivamente 48 pacientes adultos, internados em UTI que estavam em ventilação pulmonar mecânica. Mostraram que, a maioria dos pacientes, teve como maior determinante para o prolongamento do tempo de internação, a presença de síndrome de abstinência aos analgésicos opióides e sedativos do tipo benzodiazepínicos utilizados. Dos 48 pacientes estudados por esses autores, 39 desenvolveram síndrome de abstinência e desses, 29 mostraram alguma complicação na UTI relacionada ao tempo de internação prolongada. A duração dos sinais e sintomas de abstinência foi associada ao prolongamento do tempo de internação na UTI e no hospital.

Robertson et al, (2000), estudaram a retirada de opiáceos, usando um protocolo com metadona e compararam com um controle histórico. Esse estudo contou com 20 crianças com idade de seis meses a 18 anos, que fizeram uso de opiáceo de forma contínua. Os autores compararam um grupo de dez pacientes em que a retirada do opiáceo foi realizada sem um esquema específico para isso, com outros 10 pacientes que a fizeram com um protocolo específico. Os autores relatam, que o uso da metadona para retirada do opiáceo permite que os pacientes tenham diminuição do aparecimento dos sinais e sintomas de abstinência. Referem ainda, que no grupo em que foi usado um protocolo de retirada, observou-se menor

freqüência da síndrome de abstinência do que naquele em que se realizou a retirada sem um protocolo. Acreditam ainda que outros estudos poderão mostrar o impacto do uso de um protocolo para retirada de opiáceos não só na freqüência da síndrome de abstinência, como também no custo, morbidade e tempo de internação. No estudo referido, estimou-se que o custo foi duas vezes maior naqueles pacientes sem protocolo.

Ao compararmos nossos grupos sem protocolo (SP) e com protocolo (CP), observamos que a diferença de freqüência da síndrome de abstinência foi importante. Nos pacientes do grupo SP, encontramos freqüência de abstinência quase quatro vezes maior do que no grupo CP. Esta menor freqüência da síndrome de abstinência no grupo CP fica ainda mais importante, se levamos em conta que nesses pacientes, as doses de fentanil foram cerca de duas vezes maiores do que, no grupo SP, enquanto as doses de midazolam foram cerca de três vezes maiores no grupo CP do que no SP.

A redução da freqüência da síndrome de abstinência foi marcante e compatível com alguns trabalhos que mostram a importância de se adotar um tratamento preventivo nesses pacientes.

Lugo et al, (2001), em um estudo retrospectivo, realizado com 22 crianças que receberam fentanil contínuo por mais de nove dias, mostraram, que o tratamento preventivo com metadona pode diminuir muito a freqüência da síndrome de abstinência ao fentanil. Os pacientes do estudo receberam, em média, dose total de fentanil igual a 1.302 mcg/kg (354-7.535) e tiveram uma média de tempo de utilização do medicamento igual a 17,8 dias. Dos 22 pacientes do estudo, apenas um apresentou sinais e sintomas de abstinência, embora o período de utilização tenha sido tão prolongado.

Em nosso estudo, os pacientes do grupo CP receberam o fentanil por um período médio de 11 dias e na dose total de 1.000 mcg/kg (995 mcg/kg), ou seja, médias menores que as encontradas no estudo citado

acima e observamos 13,16% de frequência da síndrome de abstinência contra menos de 5% do autor referido.

Por outro lado, no grupo SP, as médias de tempo de utilização do medicamento e dose total foram bem menores, 541 mcg/kg (729 mcg/kg) de fentanil e tempo de utilização médio de sete dias, e encontramos 50% de frequência da síndrome de abstinência. O fato da frequência de abstinência encontrada por nós ter sido maior no grupo SP, mesmo com as médias de doses total e o tempo de utilização menores, talvez possam ser atribuída à influência da associação do midazolam no desenvolvimento de dependência e abstinência.

Neste estudo, não foi possível realizar a avaliação dos custos e nem das alterações no tempo de internação na unidade de cuidados intensivos pediátricos.

Ainda quando comparamos estes dois grupos, percebemos que as crianças do grupo CP, além de apresentarem um tempo de utilização de fentanil e midazolam maior que no outro grupo, mostraram, também, dose total, dose diária e velocidade de infusão maiores. Apesar desses dados, a incidência de abstinência no grupo com protocolo, foi bem menor, ou seja, o tratamento preventivo pareceu ser fundamental a esses pacientes.

Cinquenta pacientes do grupo CP, (grupo CPII), fizeram a retirada das drogas com o uso de metadona, utilizando duas doses distintas escolhidas de forma aleatória por sorteio.

Esta parte do estudo teve como finalidade avaliar duas doses distintas de metadona, como medicamento de substituição ao fentanil. A literatura mostra vários esquemas para uso da metadona. Assim, com a avaliação dessas doses poderíamos manter a uniformização quanto ao uso desse medicamento em uma unidade de cuidados intensivos pediátricos.

Quanto à retirada do midazolam, a maioria dos estudos mostra que a substituição por lorazepam nas doses utilizadas é uma boa estratégia.

Neste estudo, quando comparamos a frequência de síndrome de abstinência entre os grupos CII A e CII B, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa. Apesar de nossa amostra ser pequena, não se pode desprezar esses resultados, pois os grupos mostraram-se bastante semelhantes.

Desse modo, acreditamos que o emprego de metadona na retirada do fentanil, para aquelas crianças que se utilizaram do medicamento por tempo prolongado é de extrema importância, mas não ficou claro se as doses mais altas seriam o ponto decisivo no tratamento preventivo dessas crianças. Parece que o uso e não a dose da metadona teria sido o fator mais importante na prevenção da síndrome de abstinência em nossa casuística.

Tobias et al, (2000), descrevem que altas doses de metadona podem ser necessárias para prevenir os sinais e sintomas da retirada do fentanil, porém essas doses dependem da dose de fentanil que foi administrada ao paciente. Relatam ainda que não é necessário, aumentar a dose para compensar a biodisponibilidade oral da metadona (75% a 80%) e que esta conduta só aumentaria a sedação sem diminuir o risco de abstinência.

No grupo de pacientes no qual foi o protocolo aplicado, observamos uma diminuição real da frequência de síndrome de abstinência, sobretudo naquelas crianças que utilizaram o fentanil e midazolam por um tempo prolongado.

Quando comparamos os pacientes do grupo CP que não apresentaram síndrome de abstinência (66 pacientes) com os que apresentaram, observamos que os dois grupos eram semelhantes no que se refere a sexo, peso, idade e peso/idade.

A comparação dos dois grupos, no que se refere à dose total por quilograma, dose diária por quilograma, velocidade de infusão e tempo de utilização em dias, tanto ao fentanil quanto ao midazolam, revela resultados maiores no grupo de crianças que apresentaram abstinência.

Segundo Katz et al, (1994), o uso de fentanil com dose total maior ou igual a 1,5 mg/kg ou tempo de infusão por período maior ou igual a cinco dias, está associado a mais de 50% de chance de desenvolver abstinência, quando esse período for maior ou igual a nove dias ou se a dose total for maior ou igual a 2,5 mg/kg, o risco será de 100%. Nesse estudo, os autores encontraram uma frequência de 57% de síndrome de abstinência nos pacientes que usaram fentanil em infusão contínua.

Nós observamos que todas as crianças do grupo CPII, que apresentaram abstinência, utilizaram o fentanil por mais de dez dias, porém outras 23 crianças usaram por mais de dez dias e não apresentaram os sintomas.

Em nosso estudo, vinte e oito crianças usaram fentanil por um período entre cinco a dez dias verificando-se apenas um caso de abstinência.

Assim, percebemos que o tratamento pode diminuir o risco desses pacientes apresentarem os sintomas de abstinência no momento da retirada dos medicamentos. Desta forma, podemos usar com mais segurança os opiáceos por tempo mais prolongado. Provavelmente, o emprego de metadona, aliado a outros fatores, como a retirada mais lenta dos medicamentos, tenha contribuído para a diminuição dos riscos de abstinência nesses pacientes.

Quanto à dose total de fentanil em mcg/kg, de todos os pacientes que apresentaram síndrome de abstinência, apenas dois usaram dose total de fentanil menor que 1,5 mcg/kg, quatro deles utilizaram dose entre 1,5 e 2,5 mcg/kg e outros quatro pacientes maior que 2,5 mcg/kg.

Entre os pacientes que não apresentaram abstinência, seis deles usaram o fentanil em doses totais entre 1,5 e 2,5 mcg/kg, e apenas um paciente utilizou-se de dose total maior que 2,5 mcg/kg.

Com relação às médias de tempo de uso e dose total, observamos que os pacientes que apresentaram abstinência utilizaram fentanil por 22 dias (+-13), com dose total de 2.311 mcg/kg (1.582).

Não conseguimos avaliar numericamente qual a contribuição de cada fator de risco para o desenvolvimento da síndrome de abstinência. Para tanto, necessitaríamos de uma casuística maior, para proceder a análise multivariada, com os fatores identificados na análise univariada.

Em nossa análise, identificamos como fatores que mais contribuíram para o desenvolvimento da síndrome de abstinência o tempo de uso dos medicamentos e a dose total. Acreditamos que, com o tratamento, seguramente este risco diminuiu, mesmo para aqueles pacientes que utilizaram os medicamentos por tempo prolongado e doses totais mais altas.

É difícil saber a interação entre opióides e benzodiazepínicos no desenvolvimento da abstinência. Ambos podem apresentar tolerância e dependência rapidamente, mas sabe-se que a abstinência por benzodiazepínicos é potencialmente mais perigosa que a causada por opióides e pode estar associada a 10% a 15% de taxa de mortalidade (Camaranno et al, 1998).

Fonsmark et al, (1999), publicaram um estudo retrospectivo, com dados colhidos entre 1991 a 1993. Foram estudadas 40 crianças de seis meses a 14 anos, que foram internadas em uma unidade de cuidados intensivos e utilizaram midazolam e fentanil de forma contínua. Os autores encontraram 35% de abstinência e acreditam que os sinais e sintomas verificados, estariam mais relacionados com as altas doses de midazolam, porém não descarta a influência do opiáceo. Os autores mostram ainda, que doses totais de midazolam maiores que 60 mg/kg, estão associadas à presença da síndrome de abstinência.

Em nosso estudo, ao observarmos as médias em mg/kg, verificamos que os pacientes que apresentaram abstinência, utilizaram 155 mg/kg (+-111) de dose total de midazolam, enquanto a média no outro grupo foi de 50 mg/kg (+-39). Todos os pacientes do grupo CPII, que mostraram sinais de síndrome de abstinência, usaram mais que 60mg/kg de midazolam, porém outros 19 também utilizaram o midazolam em altas doses e não apresentaram abstinência.

5.1 Análise crítica em relação ao estudo

A pesquisa tem limitações metodológicas, sobretudo no que se refere à reduzida casuística. Mas, tratando-se de um estudo clínico, em que há uma dificuldade natural na obtenção de casos, observamos que nossa casuística compara-se à da literatura. Para prosseguir na qualificação do papel de cada fator de risco, seria necessário um estudo multicêntrico.

Outro aspecto, que pode ser analisado, refere-se aos dados sobre custo e tempo de internação.

5.2 Considerações Finais

Com este estudo, conseguimos documentar a redução da frequência de síndrome de abstinência nas crianças internadas na unidade de cuidados intensivos pediátricos e, mais uma vez percebemos que manter uma uniformização de condutas em uma unidade, não se trata de uma tarefa fácil, mas necessária.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

- 1- A freqüência da síndrome de abstinência, associada à interrupção do fentanil e midazolam, em crianças internadas em unidades de cuidados intensivos pediátricos, diminui de forma importante, com a utilização de um protocolo para a retirada dos medicamentos.
- 2- O uso da metadona foi um fator importante na prevenção da síndrome de abstinência, no entanto, doses maiores ou menores utilizadas no estudo, não parece ter influência na sua freqüência.
- 3- O tempo de utilização e as doses dos medicamentos, estão associados à freqüência da síndrome de abstinência. Com a utilização de um tratamento profilático, a influência destes fatores diminui.
- 4- É de fundamental importância, a utilização de um tratamento profilático, em todas as crianças internadas em unidades de cuidados intensivos pediátricos, que fizeram uso de fentanil e midazolam, de forma contínua, por mais de vinte e quatro horas.

7 ANEXOS

ANEXO 1

Artigo Original

Síndrome de abstinência associada à interrupção da infusão de fentanil e midazolam em pediatria

J.N. BICUDO, N. DE SOUZA, C.M.F. MÂNGIA, W.B. DE CARVALHO

Trabalho desenvolvido na UCI Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

RESUMO – OBJETIVO. Determinar a ocorrência de síndrome de abstinência em crianças internadas em UCI Pediátrica em uso de fentanil e midazolam.

MÉTODOS. Avaliadas 36 crianças internadas na UCI Pediátrica do Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo, no período de março a setembro de 1997, com idade variando de 5 dias a 22 meses (22 masc : 14 fem) que fizeram uso de fentanil e midazolam por mais de 24 horas. Utilizado o Escore Neonatal de Abstinência adaptado por Finnegan que determina a ocorrência de síndrome de abstinência em crianças menores de 2 anos. Escore maior ou igual a 8 é considerado como síndrome de abstinência. Correlacionados a síndrome de abstinência com a dose total acumulada, velocidade de infusão, dose diária e tempo de utilização do fentanil e do midazolam.

RESULTADOS. Determinada síndrome de abstinência em 18 (50%) das 36 crianças. Aplicado o teste estatístico de Mann Whitney para comparar os grupos com e sem síndrome de abstinência. Dose total acumulada de fentanil (5732.7 ± 5114.91

vs. 624.2 ± 591.2 mcg, $p < 0.005$), dose diária de fentanil (98.54 ± 6.12 vs. 36.23 ± 23.42 mcg/Kg/dia, $p < 0.005$), velocidade de infusão do fentanil (4.09 ± 2.75 vs. 1.5 ± 0.95 mcg/Kg/hora, $p < 0.005$), tempo de utilização do fentanil (10.2 ± 5.1 vs. 3.16 ± 1.09 dias, $p < 0.005$), dose total acumulada de midazolam (118.8 ± 86.97 vs. 20.03 ± 14.79 mg, $p < 0.005$), dose diária de midazolam (2.32 ± 0.86 vs. 1.21 ± 0.68 mg/Kg/dia, $p < 0.005$), velocidade de infusão de midazolam (0.13 ± 0.16 vs. 0.05 ± 0.02 mg/Kg/hora, $p < 0.005$) e tempo de utilização do midazolam (9.20 ± 4.67 vs. 2.55 ± 1.54 dias, $p < 0.005$) foram considerados significantes.

CONCLUSÕES. A síndrome de abstinência apresenta uma incidência elevada em crianças internadas em UCI Pediátrica devido a interrupção da infusão de fentanil e midazolam e nestes pacientes estava relacionada com a dose e com o tempo de utilização.

UNITERMOS: Fentanil. Midazolam. Síndrome de abstinência. Sedação. Analgesia.

INTRODUÇÃO

A dor e a agitação psicomotora são problemas comuns em cuidados intensivos, em especial em pacientes submetidos a grandes intervenções cirúrgicas ou em insuficiência respiratória aguda.

Este quadro torna-se mais dramático em pediatria devido a algumas peculiaridades como a dificuldade de comunicação do paciente com a equipe assistente, a separação compulsória dos pais e a colocação abrupta em um ambiente desconhecido, frio e impessoal.

Crianças internadas em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) Pediátrica freqüentemente necessitam do uso de sedativos e analgésicos, principalmente aquelas em ventilação pulmonar mecânica e em pós-operatório.

Em nosso meio as drogas freqüentemente utilizadas são o fentanil e o midazolam, pois proporcionam uma adequada analgesia e sedação, podendo ser usadas em infusão intravenosa contínua sendo o seu pico de ação rápido.

O uso contínuo dessas drogas podem provocar dependência física e síndrome de abstinência quando da sua retirada. A dependência física: é uma condição caracterizada por alterações orgânicas funcionais que ocorrem quando, após o uso continuado de uma droga, a sua administração é abruptamente interrompida, ou quando se administra um antagonista. A síndrome de abstinência é o conjunto de sinais e sintomas de natureza física decorrente da dependência física a determinado medicamento ou substância quando de sua retirada ou diminuição, cessando quando há retorno da sua administração ou o uso de drogas apropriadas. Este trabalho tem como objetivo determinar a ocorrência de síndrome de abstinência em crianças internadas em UCI Pediátrica em uso de fentanil e midazolam.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo realizado no período de março de 1997 a fevereiro de 1998 realizado em crianças

BICUDO, JN et al.

Tabela 1 – Escore de Finnegan para abstinência

Sinais e sintomas	Escore
Choro:	
Excessivo	2
Contínuo	3
Dormir após alimentação:	
<1 Hora	3
<2 Horas	2
<3 Horas	1
Reflexo de Moro:	
Hiperatividade	2
Marcadamente Hiperativo	3
Tremores:	
Grave	4
Moderado a Grave	3
Leve	2
Sem tremor	1
Aumento do tônus muscular	2
Bocejos frequentes	1
Escoriação	1
Convulsões	5
Suor	1
Febre:	
37,8-38,3°C	1
>38,3°C	2
Cúrtis marmórea	1
Espirros frequentes	1
Prurido nasal	1
Batimento de asa de nariz	2
Frequência respiratória:	
>60 rpm	1
>60+Retrações	2
Sucção excessiva	1
Come pouco	2
Regurgitação	2
Vômitos em jato	3
Fezes: semi pastosas	2
líquidas	3

Tabela 2 – Distribuição quanto a idade, sexo e diagnóstico

Idade	5 dias a 22 meses
Sexo (M/F)	22 / 14
Diagnósticos	
- Cirurgia Cardíaca	14
- Cirurgia Pediátrica	4
- Neurocirurgia	1
- Insuficiência / Broncopneumonia	9
- Seps	3
- Politrauma / Traumatismo Crânioencefálico	1
- Insuficiência Cardíaca Congênita	1
- Meningite	1
- Insuficiência Hepática	1
- Edema agudo de pulmão/	
Insuficiência Renal Crônica	1

Tabela 3 – Frequência de aparecimento dos sinais e sintomas do escore para abstinência

Sinais e sintomas	%	Sinais e sintomas	%
Insônia após alimentação	100	Vômitos em jato	11,1
Tremores	100	Choro excessivo	5,5
Taquipnéia	100	Bocejos frequentes	5,5
Febre	83,3	Escoriações	5,5
Sucção excessiva	77,7	Espirros frequentes	5,5
Batimento de asa de nariz	50	Come pouco	5,5
Aumento do tônus muscular	50	Regurgitação	5,5
Moro hiperativo	16,6	Fezes líquidas	5,5
Sudorese	16,6	Convulsões	0
Purido nasal	11,1	Cúrtis marmórea	0

diária, velocidade de infusão e tempo de utilização de fentanil e midazolam.

Análise realizada através do teste estatístico de Mann Whitney comparando os grupos com e sem síndrome de abstinência, sendo o nível de significância considerado como $p < 0,005$.

RESULTADOS

Avaliadas 36 crianças internadas na UCI Pediátrica do Hospital São Paulo - UNIFESP, no período de março a setembro de 1997, com idade variando de 5 dias a 22 meses onde a distribuição por sexo foi a seguinte: 22 do sexo masculino e 14 do feminino, que fizeram uso de fentanil e midazolam por mais de 24 horas (Tabela 2).

Os sinais e sintomas mais frequentes nas 18 crianças que apresentaram síndrome de abstinência foram insônia após alimentação (100%), tremores (100%), taquipnéia (100%), febre (83,3%) e sucção excessiva (77,7%) (Tabela 3).

Aplicado o teste estatístico de Mann Whitney

internadas na UCI Pediátrica do Hospital São Paulo - UNIFESP.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: idade menor de 2 anos e utilização de fentanil e midazolam por mais de 24 horas.

Utilizado o Escore Neonatal de Abstinência adaptado por Finnegan^{1,2} que determina a presença da síndrome de abstinência em crianças menores de 2 anos (Tabela 1). O escore foi aplicado por um período de 72 horas após a retirada da droga, sendo realizado a cada 6 horas e considerado como síndrome de abstinência um escore maior ou igual a 8 durante a avaliação.

Os seguintes dados foram avaliados: idade, sexo, hipóteses diagnósticas, dose total acumulada, dose

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA EM UCI PEDIÁTRICA

Tabela 4 – Análise estatística (Mann Whitney) em relação ao fentanil

Fentanil	Com Sd. Abstinência	Sem Sd. Abstinência	p
Idade (meses)	5,5±7,2 (0,7 a 22)	6,4±6,2 (0,16 a 18)	NS
Dose total acumulada (mcg)	5732,7±5114,9	624,2±591,26	<0,005
Dose diária (mcg/kg/dia)	98,54±66,12	36,23±23,42	<0,005
Velocidade de infusão (mcg/kg/hora)	4,09±2,75	1,5±0,95	<0,005
Tempo de utilização (dias)	10,2±5,1 (2 a 22 dias)	3,16±1,09 (2 a 5 dias)	<0,005

Tabela 5 – Análise estatística (Mann Whitney) em relação ao midazolam

Midazolam	Com Sd. Abstinência	Sem Sd. Abstinência	p
Idade	5,5±7,2	6,4±6,2	NS
Dose total acumulada (mg)	118,8±86,97	20,03±14,79	<0,005
Dose diária (mg/kg/dia)	2,32±0,86	1,21±0,68	<0,005
Velocidade de infusão (mg/kg/hora)	0,13±0,16	0,05±0,02	<0,005
Tempo de utilização (dias)	9,2±4,67 (2 a 17 dias)	2,55±1,54 (1 a 5 dias)	<0,005

para comparar os grupos com e sem síndrome de abstinência (Tabelas 4 e 5) com os seguintes resultados em relação a cada droga.

Fentanil: dose total acumulada (5732.7 ± 5114.91 vs. 624.2 ± 591.2 mcg, $p < 0.005$), dose diária (98.54 ± 66.12 vs. 36.23 ± 23.42 mcg/kg/dia, $p < 0.005$), velocidade de infusão (4.09 ± 2.75 vs. 1.5 ± 0.95 mcg/kg/hora, $p < 0.005$) e tempo de utilização (10.2 ± 5.1 vs. 3.16 ± 1.09 dias, $p < 0.005$) considerados significantes.

Midazolam: dose total acumulada (118.8 ± 86.97 vs. 20.03 ± 14.79 mg, $p < 0.005$), dose diária (2.32 ± 0.86 vs. 1.21 ± 0.68 mg/kg/dia, $p < 0.005$), velocidade de infusão (0.13 ± 0.16 vs. 0.05 ± 0.02 mg/kg/hora, $p < 0.005$) e tempo de utilização (9.2 ± 4.6 vs. 2.5 ± 1.5 , $p < 0.005$) considerados significantes.

DISCUSSÃO

Uma grande parte das crianças internadas em UCI Pediátrica em uso de sedação e analgesia desenvolve dependência física e síndrome de abstinência na retirada da droga, estando geralmente associadas à altas doses e tempo de utilização prolongado dessas drogas³.

Das 36 crianças avaliadas foi determinada uma incidência de 50% de síndrome de abstinência, resultado semelhante ao encontrado na literatura^{1,2,4,5,8,10}. Não houve diferença significativa quanto à idade e ao sexo.

Demonstrou-se que a dose total acumulada, a dose diária, a velocidade de infusão e o tempo de utilização foi significativa na determinação da síndrome de abstinência. Alguns trabalhos demonstram significância para a dose total acumulada e a velocidade de infusão enquanto que o pico de

infusão e a dose diária não foi considerado significativo. O tempo de utilização foi considerado significativo na literatura, onde a duração de infusão maior que 7 a 9 dias como 100% preditivo para síndrome de abstinência^{1-3,6,7,9-11}.

Analisando os sinais e sintomas da síndrome de abstinência, observamos uma predominância de alterações do sistema nervoso central (tremores, insônia, sucção excessiva), respiratório (taquipnéia e batimento de asa de nariz) e inespecíficos (febre, sudorese) mostrando as mesmas características quando confrontado com a literatura onde os sinais e sintomas mais frequentes são distúrbios cardiorespiratórios, do sistema nervoso central e gastrointestinais^{3-8,10,11}.

As crianças geralmente desenvolvem sinais e sintomas de síndrome de abstinência dentro das primeiras 24 horas após a interrupção da droga de acordo com a literatura⁸⁻¹⁰, como foi visto em nosso estudo onde todas as crianças apresentaram síndrome de abstinência com menos de 18 horas após a interrupção da droga.

CONCLUSÃO

A síndrome de abstinência apresenta uma incidência elevada em crianças internadas em UCI Pediátrica devido à interrupção da infusão de fentanil e midazolam e nestes pacientes estava relacionada com a dose e o tempo de utilização.

SUMMARY

Withdrawal syndrome associated with cessation of fentanyl and midazolam in pediatrics.

BICUDO, JN et al.

PURPOSE. To determine the incidence of abstinence syndrome in children interned in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) in fentanyl use and midazolam

METHODS. Evaluation of 36 children interned in PICU of the Hospital São Paulo - Federal University of São Paulo, in the period from March to September 1997, with age varying from 5 days to 22 months (22 masc: 14 fem) who used fentanyl use and midazolam for more than 24 hours. Used the Escore Neonatal of Abstinence adapted by Finnegan determines the occurrence of abstinence syndrome in was used to children 2 years old or less. Sustain larger or equal for 8 is considered as abstinence syndrome. Correlated the abstinence syndrome with the accumulated total dose, infusion velocity, daily dose and time of use of the fentanyl and midazolam.

RESULTS. Certain abstinence syndrome in 18 (50%) of the 36 children. Applied Mann Whitney's statistical test to compare the groups with and without abstinence syndrome. Dose accumulated of fentanyl total (5732.7 ± 5114.91 vs 624.2 ± 591.2 mcg, $p < 0.005$), dose daily of fentanyl (98.54 ± 6.12 vs 36.23 ± 23.42 mcg/Kg/dia, $p < 0.005$), velocity of infusion of the fentanyl (4.09 ± 2.75 vs 1.5 ± 0.95 mcg/Kg/hora, $p < 0.005$), time of use of the fentanyl (10.2 ± 5.1 vs 3.16 ± 1.09 days, $p < 0.005$), dose accumulated of midazolam total (118.8 ± 86.97 vs 20.03 ± 14.79 mg, $p < 0.005$), dose daily of midazolam (2.32 ± 0.86 vs 1.21 ± 0.68 mg/Kg/dia, $p < 0.005$), velocity of midazolam infusion (0.13 ± 0.16 vs 0.05 ± 0.02 mg/Kg/hora, $p < 0.005$) and time of use of the midazolam (9.20 ± 4.67 vs 2.55 ± 1.54 days, $p < 0.005$) they were considered significant.

CONCLUSION. The abstinence syndrome presents an elevated incidence in children interned in PICU owing to the interruption of the fentanyl infusion and midazolam and in these patients it

was related with the dose and the time of use. [Rev Ass Med Brasil 1999; 45(1): 15-8.]

KEY WORDS: Fentanyl. Midazolam. Infants. Withdrawal syndrome. Sedation. Analgesia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Finnegan LP, Kron RE, Connaughton JF Jr et al: A scoring system for evaluation and treatment of the neonatal abstinence syndrome: A new clinical and research tool. In: Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology. Morselli PL, Garattini S, Sereni F (Eds). New York, Raven Press, 1975, pp 139-52
2. Katz R, Kelly HW, Hsi A: Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994;22 (5):763-7
3. Tobias JD, Deshpande JK, Gregory DF: Outpatient of iatrogenic drug dependency following prolonged sedation in pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1994; 20: 504-7
4. Arnold JH, Troug RD, Scavone JM, Fenton T. Changes in the pharmacodynamic response to fentanyl in neonates during continuous infusion. *J Pediatr* 1991; 119: 639-43
5. Miser AW, Chayt KJ, Sandlund JT et al. Narcotic withdrawal syndrome in young adults after the therapeutic use of opiates. *Am J Dis Child* 1986; 140: 603-4
6. Rosen DA, Rosen KR. Midazolam for sedation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991; 17:S15-S19
7. Bergman I, Steeves M, Burckart G, Thompson A. Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration. *J Pediatr* 1991; 119: 644-9
8. Duchame MP, Munzenbreger P. Severe withdrawal syndrome possibly associated with cessation of a midazolam and fentanyl infusion. *Pharmacotherapy* 1995; 15(5): 665-8.
9. Partridge JC, Wall SN. Analgesia for dying infants whose life support is withdrawn or withheld. *Pediatrics* 1997; 99(1): 76-9
10. French JP, Nocera M. Drug withdrawal symptoms in children after continuous infusion of fentanyl. *J Pediatr Nurs* 1994;9 (2):107-13
11. Hughes J, Gill A, Nunn AJ, Billingham I, Ratcliff J, et al. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 1994; 83:1194-9

ANEXO 2

werther

De: Alex Rotta <arotta@acsu.buffalo.edu>
 Para: werther <wertherbru.dped@epm.br>
 Enviada em: sábado, 23 de março de 2002 19:07
 Assunto: Re: Protocol of Methadone

Obrigado pelo seu interesse no nosso protocolo para prevenção de síndrome de abstinência usando methadone. Como você indicou, o manuscrito do meu senior fellow Rajashekhar Siddappa et al. ainda está em fase de pré-publicação.

O protocolo é simples e é baseado no fato de que a droga primária para sedação em nossa unidade é o fentanyl.

Para crianças expostas a fentanyl por mais de 5 dias (e portanto com elevado risco de retirada) calcula-se a dose de methadone da seguinte maneira:

Pega-se a dose total diária de fentanyl e transforma-se em uma dose de methadone. Esta dose será administrada IV a cada 6 a 8 horas, enquanto que a infusão de Fentanyl é cortada à 25 % da dose inicial. Após o segundo dia, a infusão de fentanyl é terminada e o paciente fica apenas com as doses de methadone IV, que são então convertidas para via oral (mesma dose) e, dependendo da intensidade e tempo da sedação, é retirada gradualmente em um período que varia de 2 semanas a 1 mes.

Por exemplo: Um paciente de 10 kg que está recebendo infusão de 12 mcg/kg/h de fentanyl. Isto corresponde a uma dose de 120 mcg/h ou 2280 mcg/dia ou ainda 2.3 mg/dia. Pelo protocolo, a dose de methadone seria 2.3 mg a cada 6 horas (dose total diária de 9.2 mg/dia ou 0.92 mg/kg/dia de methadone).

Esta fórmula foi calculada levando-se em conta que o fentanyl é cerca de 100 vezes mais potente que a methadone IV. Entretanto, a methadone tem uma duração de efeito cerca de 30 vezes maior que o fentanyl. Assim sendo, o fator de multiplicação de equivalência na conversão de fentanyl para methadone é $100 / 30 = 3.3$. Dai a recomendação de transformar a dose diária de fentanyl em uma dose de methadone a ser administrada 3 a 4 vezes ao dia.

O estudo de Siddappa simplesmente validou este protocolo que tem sido usado por nós há anos em centenas de crianças. Os resultados sugerem que síndrome de abstinência pode ser evitada em todos os casos onde se usa uma dose de até 80% do proposto acima. A maior causa de abstinência é a dose inadequada de methadone por medo do médico de aplicar uma dose "alta" de methadone. Um paciente nosso com trissomia 21, hipertensão pulmonar, CAV, ARDS, sobrevivente de ECMO e com curso clínico prolongado e longo, recebia uma dose de 20 mcg/kg/h de sufentanyl. Isto é equivalente a uma dose de 200 mcg/kg/h de fentanyl. O paciente foi convertido com, sucesso a uma dose de 4.8 mg/kg/dose de methadone ou 19.2 mg/kg/dia (que pareceria absurdamente alta) e não apresentou nenhum sintoma de retirada. A methadone foi retirada gradualmente durante 3 meses!

Em crianças que não estão sedadas com fentanyl, como por exemplo sufentanyl ou morfina, simplesmente usamos a conversão equipotencial dessas drogas em relação ao fentanyl e aplicamos a fórmula.

Sufentanyl é 5 a 10 x mais potente que fentanyl. Fentanyl é 100 vezes mais potente que morfina.

Espero que isto responda sua pergunta. Estamos sempre a disposição para qualquer dúvida.
 Por favor extenda meu abraço ao Dr. Werther.

Alexandre Rotta
 +++++
 Alexandre T. Rotta, MD
 Assistant Professor of Pediatrics and Emergency Medicine
 Associate Director,
 Division of Pediatric Critical Care
 The Children's Hospital of Buffalo
 State University of New York at Buffalo
 arotta@buffalo.edu
 Voice (716) 878 7442 Fax (716) 878 7101
 +++++

01/11/200

O

ANEXO 3

ANEXO 4

ANEXO 5

ANEXO 6



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

São Paulo, 18 de outubro de 2002

CEP Nº 0705/02

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a): NIVALDO DE SOUZA

Disciplina/Departamento: Pediatria

Ref.: Projeto de Pesquisa

Síndrome de abstinência em crianças pós retirada de opiáceos e benzodiazepínicos em unidades de cuidados intensivos pediátricos

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto acima.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **16/04/03**

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

Alper KR, Chabot RJ, Kim AH, Pritchep LS, John ER. Quantitative EEG correlates of crack cocaine dependence. *Psychiatry Res.* 1990; 35(2): 95-105.

Amato L, Davoli M, Ferri M, Ali R. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane database of systematic reviews.* 2003; (2): CD003409.

Anand KJ, Arnold JH. Opioid tolerance and dependence in infants and children. *Crit Care Med.* 1994; 22(2): 334-42.

Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990; 73(4): 661-70.

Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med.* 1992; 326(1): 1-9.

Arnold JH, Truog RD, Orav EJ, Scavone JM, Hershenson MB. Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Anesthesiology.* 1990; 73(6): 1136-40.

Bicudo JN, Souza N, Mangia CMF, Carvalho WB. Síndrome de abstinência associada à interrupção da infusão de fentanil e midazolam em pediatria. *Rev Ass Med Brasil.* 1999; 45(1): 15-7.

Caixeta LF. A clínica da dependência de drogas. *Neuroimagem. Dependência de drogas.* São Paulo: Atheneu. 2001. p.251-260.

Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohn RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1998; 26(4): 676-84.

Carr DB, Todres JD. Fentanyl infusion and weaning in the pediatric intensive care unit: Toward science-based practice. *Crit Care Med.* 1994; 22(5): 725-27.

Charlier C, Dessalles MC, Planteux G. Methadone maintenance treatment: Is it possible to adapt the daily dose to the metabolic activity of the patient? *Ther Drug Monit.* 2001; 23: 1-3.

Collett BJ. Opioid tolerance. The clinical perspective. *Br J Anaesth.* 1998; 81: 58-68.

Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Told SJ, Jackson GL, Wendel GD. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet and Gynecol.* 2002;100(6):1244-9.

Dominguez KD, Lomako DM, Katz RW, Kelly HW. Opioid Withdrawal in critically ill neonates. *Ann Pharmacother.* 2003; 37(4):473-7.

Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, Mayl, Sperott T, Truman B, Dittus R, Bernard R, Inouve SK. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001; 27(12): 1892-1900.

Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci.* 2005; 8(11):1481-1489.

Finnegan LP, Connaughton JF jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: Assesment and management. *Addict Dis* 1975; 2(1-2): 141-58.

Finnegan LP, Kron RE, Connaughton JF. A scoring system for evaluation and treatment of the neonatal abstinence syndrome. A new clinical and research tool. In: *Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology.* Morselli PL, Garattini S, Sereni F. New York Raven Press. 1975; 139-152.

Finnegan LP. Effects of maternal opioid abuse on the newborn. *Fed Proc.* 1985; 44(7): 2314-7.

Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. Crit Care Med. 1999;27(1):196-99.

Formigoni MLOS. A clínica da dependência de drogas. Neurobiologia da dependência de substância Psicoativas. Dependência de drogas. São Paulo: Atheneu; 2001. p.209-217.

French JP, Nocera M. Drug withdrawal symptoms in children after continuous infusions of fentanyl. J Pediatr Nurs. 1994; 9(2):107-13.

Gil E, Colado I, Lopez F, Fernandez-Briera A, Fernandez-Lopez, Calvo P. Effects of chronic treatment with ethanol and withdrawal of ethanol on levels of dopamine, 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid in the striatum of the rat. Influence of benzodiazepines, barbiturate and somatostatin. Neuropharmacology. 1992; 31(11):1151-6.

Gilson AM, Ryan KM, Joranson DE, Dahl JL. A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control. J Pain Symptom Manage. 2004; 28(2); 176-88.

Graeff FG. Abuso e dependência de drogas. Fundamentos de psicofarmacologia. São Paulo: Atheneu; 2005. p.197-221.

Guimarães SF. Bases farmacológicas. Fundamentos de psicofarmacologia. São Paulo: Atheneu; 2005. p.1-28.

Haas U, Motsch J, Schreckenberger R, Bardenheuer HJ, Martin E. [Premedication and preoperative fasting in pediatric anesthesia. Results of a survey]. Anaesthesia. 1998 ;47(10):838-43.

Jaba IM, Luncanu I, Mungiu OC. [Opioid tolerance and dependence-pharmacological aspects]. Rev Méd Chir Soc Med Nat Iasi. 2001;105 (3): 444-50.

Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, Dahl JL. Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. JAMA. 2000; 283(13):1710-4.

Joshi P. Opioid use and tolerance in the PICU. Crit Care Med. 2003; 130:526.

Kahn EJ, Neumann LL, Polk GA. The course of the heroin withdrawal syndrome in neonates treated with phenobarbital or chlorpromazine. J Pediatr 1969; 75(3):495-500.

Katz R, Kelly W, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. Crit Care Med. 1994; 22(5):763-767.

Kolmer M, Rovio A, Alho H. The characterization of two diazepam binding inhibitor (DBI) transcripts in humans. Biochem J. 1995; 306(pt 2):327-30.

Kyriakopoulos AA, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of lorazepam: A review. J Clin Psychiatry. 1978; 39 (10 pt 2): 16-23.

Lane JC, Tennison MB, Lawless ST, Greenwood RS, Zaritsky AL. Movement disorder after the withdrawal of fentanyl infusion. J Pediatr. 1991; 119(4): 649-651.

Lugo R A, MacLaren R, Cash J, Pribble C G, Vernon D D. Enteral methadone to expedite fentanyl discontinuation and prevent opioid abstinence syndrome in the PICU. Pharmacother. 2001; 21(12):1566-73.

Micard S, Brion F. {Management of the opioid withdrawal in the neonates:French and European survey}. Arch Pediatr. 2003; 10(3): 199-203.

Newman RG. The need to redefine "addiction". N Engl J Med 1983; 308(18): 1096-1098.

Ohkuma S, Katsura M, Tsujimura A. Alterations in cerebral diazepam binding inhibitor expression in drug dependence: a possible biochemical alteration common to drug dependence. Life Sci. 2001; 68(11): 1215-22.

Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. Cochrane database of systematic reviews. 2002; (3) CD002053.

Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD. Evaluation of opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Ped Crit Care Med*. 2000; 1:119-123.

Siddappa R. The use of propofol during rapid opiate weaning in the PICU. *Crit Care Med*. 2002; (183): 606.

Siddappa R, Fletcher JE, Heard AM, Kielma D, Cimino M, Heord CM. Methadone dosage for prevention of opioid withdrawal in children. *Paediatr Anaesth*. 2003; 13(9): 805-10.

Siegel S. Estatística no Paramétrica. México: Ed. Trillas; 1975.346p.

Silveira DX, Silveira EDX, Rossi T. Avaliação neuropsicológica. A clínica da dependência de drogas. Avaliação neuropsicológica. Dependência de Drogas. São Paulo: Atheneu; 2001. p.269-281.

Stahl SM. Psicofarmacologia da recompensa e drogas de abuso. Psicofarmacologia – Base neurocientífica e aplicações práticas. 2ª ed. São Paulo: Editora médica e científica; 2002. p.489-526.

Sury MR, Billingham I, Russell GN, Hoptins CS, Thornigton R, Vivori E. Acute benzodiazepine withdrawal syndrome after midazolam infusions in children. *Crit Care Med*. 1989; 17(3): 301-302.

Tobias JD, Deshpande JK, Gregory DF. Outpatient therapy of iatrogenic drug dependency following prolonged sedation in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1994; 20(7): 504-507.

Tobias JD, Rasmussen GE. Pain management and sedation in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am*. 1994; 41(6): 1269-92.

Tobias JD, Schleien CL, Haun SE. Methadone as treatment for iatrogenic opioid dependency in pediatric intensive care unit patients. Crit Care Med. 1990; 18(11): 1292-1293.

Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med 2000; 28(6):2122-2132.

Tobias JD. Outpatient therapy of iatrogenic opioid dependency following prolonged sedation in the pediatric intensive care unit. J Intensive Care Med. 1996; 11:284-287.

Van Engelen BGM, Gimbrere JS, Booy LH. Benzodiazepine withdrawal reaction in two children following discontinuation of sedation with midazolan. Ann Pharmacother. 1993; 27(5):579-581.

ABSTRACT

There is no consensus regarding the best strategy to gradually wean children from opiates and benzodiazepines prolonged administration. This issue continues to be controversial in the medical literature. **Objectives:** 1- To analyze the impact in the frequency of withdrawal syndrome of the implementation of a protocol to discontinue the use of fentanyl and midazolan in a pediatric intensive care unit. 2- To compare two distinct methadone doses for the prevention of withdrawal syndrome during fentanyl discontinuation. 3- To identify likely risk factors for the occurrence of withdrawal syndrome in these patients. **Casuistic and Methods:** Two groups of pediatric critically ill patients, aging at most two years old, in which continuous infusion of fentanyl and midazolan were administered for more than 24 hours, were compared. In one group of 36 infants the weaning from these medications was done without using a protocol (SP group) and in another group of 76 children fentanyl and midazolan were discontinued using a specific protocol (CP group). In CP group 50 children used fentanyl and midazolam for more than seven days. These patients were randomized and then divided in to two other groups in order to compare two different methadone initial doses. The initial methadone dose was obtained by multiplying the daily fentanyl dose by two distinct conversion factors, 3,3 and 1. **Results:** 13,6% of the patients that used the protocol to be weaned from fentanyl and midazolan experienced withdrawal syndrome compared to 50% of those patients not submitted to the protocol ($p < 0,001$). In SP Group the doses were lower and the duration of utilization of the medications was shorter. Among the two groups of patients that used different doses of methadone to discontinue fentanyl use there was no statistical difference in relation to the frequency of withdrawal syndrome. In group CP (76 patients), the total dose, the daily dose, the medications infusion rate and the duration of usage were significantly greater in those patients that experienced withdrawal syndrome compared to those that did not. Although the total

dose and duration of usage are important factors for the development of withdrawal syndrome they were lower in the patients submitted to the protocol in relation to those not submitted and this is in agreement with the medical literature. **Conclusion:** Even at high doses and prolonged administration of these medications the utilization of a protocol to discontinue pediatric critically ill patients from fentanyl and midazolam reduce withdrawal syndrome frequency. Greater methadone doses for fentanyl weaning when compared to lower ones did not reach significant statistical difference concerning frequency of withdrawal syndrome. The prophylactic withdrawal syndrome treatment is of utmost importance for all pediatric critically ill patients receiving prolonged continuous infusion of opiates and benzodiazepines.

Key words: Substance withdrawal syndrome. Fentanyl. Midazolam. Analgesia. Pediatric intensive care unit.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências 2ª ed. São Paulo: 2005.122p.